

Einsatz des kardialen Biomarkers NT-proBNP zur Diagnostik der Lungenkongestion bei Hunden mit persistierendem Ductus arteriosus

Esther Haßdenteufel



INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Dr. med. vet.**
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2011

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2011

© 2011 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin

Klinik für Kleintiere
(Innere Medizin und Chirurgie)
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. M. Schneider

**Einsatz des kardialen Biomarkers NT-proBNP zur
Diagnostik der Lungenkongestion bei Hunden mit
persistierendem Ductus arteriosus**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Esther Haßdenteufel

Tierärztin aus Neunkirchen

Gießen 2011

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. M. Kramer

Gutachter/in Prof. Dr. M. Schneider

PD Dr. K. Fey

Tag der Disputation: 04. 07. 2011

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Esther Haßdenteufel

Meinen Eltern und Geschwistern

1	EINLEITUNG	1
2	LITERATURÜBERSICHT.....	3
2.1	Physiologie und Pathophysiologie des Ductus arteriosus.....	3
2.1.1	Embryologie, Anatomie und Physiologie des Ductus arteriosus.....	3
2.1.2	Pathophysiologie des persistierenden Ductus arteriosus	4
2.2	Therapie des persistierenden Ductus arteriosus.....	6
2.2.1	Medikamentelle Therapie.....	6
2.2.2	Chirurgische Therapie.....	7
2.2.3	Interventionelle Therapie	8
2.3	Diagnostik der Folgeerscheinungen des PDA	8
2.3.1	Anamnese	8
2.3.2	Klinik	9
2.3.3	Röntgen	9
2.3.4	Elektrokardiographie	10
2.3.5	Echokardiographie	10
2.3.6	Herzkatheter	11
2.4	Kardiale Biomarker.....	12
2.4.1	Einführung.....	12
2.4.2	Kardiale Troponine.....	15
2.4.3	Natriuretische Peptide.....	22
2.5	Kardialer Biomarker bei kongenitalen Herzerkrankungen.....	35
2.5.1	Kardiale Biomarker beim PDA in der Humanmedizin	35
2.5.2	Biomarker beim Hund mit kongenitalen Herzerkrankungen	38
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	42
3.1	Material und Methoden	42
3.1.1	Patientenauswahl.....	42
3.1.2	Statistische Auswertung.....	53
3.2	Ergebnisse	54
3.2.1	Gesunde Kontrollgruppe	54
3.2.2	Patientendaten im Vergleich der beiden Gruppen	55
3.2.3	Korrelation von NT-proBNP zu anderen Markern	65

4	DISKUSSION.....	73
4.1	Material und Methoden	73
4.1.1	Patientenauswahl.....	73
4.1.2	Einteilung in die Gruppe Kongestion versus Nicht-Kongestion.....	76
4.1.3	Schweregrad-Einteilung der Herzinsuffizienz	76
4.1.4	Klinische Untersuchung	76
4.1.5	Röntgenauswertung.....	77
4.1.6	EKG	78
4.1.7	Herzultraschall	78
4.1.8	Herzkatheter	80
4.1.9	Troponin I-Bestimmung.....	81
4.1.10	NT-proBNP-Bestimmung	81
4.2	Ergebnisse	82
4.2.1	Patienten.....	82
4.2.2	Diagnostik der Kongestion beim PDA.....	83
4.2.3	Korrelation von NT-proBNP zu verschiedenen Parametern	94
4.3	Grenzen der Studienaussage	100
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	101
6	SUMMARY	104
7	LITERATURVERZEICHNIS	107

Im Rahmen der Arbeit verwendete Abkürzungen:

ACDO	Amplatzer Canine Duct Occluder
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
AF	Atemfrequenz
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
AO	Aorta
ARVC	Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AUC	Area under the Curve
BNP	B-Type Natriuretic Peptide
cGMP	cyclisches Guanosin Monophosphat
CHF	Kongestive Herzinsuffizienz
CLIA	Chemolumineszenz Immuno Assay
CNP	C-Type Natriuretic Peptide
CO ₂	Kohlendioxid
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DNP	Dendroaspis Natriuretic Peptide
DSH	Deutscher Schäferhund
ECVIM-CA	European College of Veterinary Internal Medicine—Companion Animals
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiographie
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoff-Fraktion
HF	Herzfrequenz
h/R	Quotient aus Hinterwanddicke zu Ventrikelformfaktor
ISACHC	International Small Animal Cardiac Health Council
IVSd	Interventrikuläres Septum in der Diastole
IVSs	Interventrikuläres Septum in der Systole
JRT	Jack Russel Terrier
kg	Kilogramm
LA	Linker Vorhof
LA/Ao	Verhältnis von linkem Vorhofdurchmesser zu Aortendurchmesser
LPA	linke Pulmonalarterie
LVDd	Linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole
LVDd-I	Index des linken Ventrikeldurchmessers in der Diastole
LVDs	Linksventrikulärer Durchmesser in der Systole
LVDs-I	Index des linken Ventrikeldurchmessers in der Systole
LVPWd	Linksventrikuläre posteriore Wand in der Diastole
LVPWs	Linksventrikuläre posteriore Wand in der Systole
µg/l	Mikrogramm/Liter
MI	Mitralklappeninsuffizienz
n	Patientenanzahl
n.d.	nicht durchgeführt

NO	Stickstoffmonoxid
NT-proANP	N-Terminal pro-Atrial Natriuretic Peptide
NT-proBNP	N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide
NT-proCNP	N-Terminal pro-C-Type Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
pmol/l	Picomol/Liter
PON	Polsky Owczarek Nizinny
PS	Pulmonalstenose
Qp	Pulmonaler Blutfluss
Qs	Systemischer Blutfluss
RA	Rechter Vorhof
RDS	Respiratory Distress Syndrome
RIA	Radio Immuno Assay
ROC	Receiver Operating Characteristic
RWT	Relative Wall Thickness
SAS	Subaortenstenose
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SO ₂	Sauerstoffsättigung
ST2	Interleukin-Rezeptor
VHS	Vertebral Heart Size
VHS-I	Index des Vertebral Heart Size
VNP	Ventricular Natriuretic Peptide
WSd	diastolischer Wandstress-Marker
WSs	systolischer Wandstress-Marker

1 Einleitung

Der persistierende Ductus arteriosus (PDA) zählt zu den häufigsten kongenitalen Herzerkrankungen beim Hund. Seine Prävalenz wird mit 0,13% angegeben⁷⁰. Abhängig von Größe und dem damit verbundenen Shuntvolumen geht der PDA mit unterschiedlich starker Linksherz-Volumenbelastung einher, die schwer betroffenen Tiere entwickeln als Folgeerscheinung eine Lungenkongestion. In einer Studie verstarben 64 % der nicht ätiologisch behandelten Hunde innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung⁶⁹. Die klinische Diagnose dieser Erkrankung ist in der Regel aufgrund des klassischen Auskultationsbefundes (Maschinengeräusch) einfach. Die Beurteilung der hämodynamischen Auswirkungen des PDA, und damit die Risikoabschätzung der kardialen Dekompensation, gestaltet sich jedoch oft schwierig. In der Anamnese erscheinen die meisten Hunde für den Besitzer asymptomatisch, in der klinischen Untersuchung ist es oftmals nicht möglich ein beginnendes Lungenödem mittels Auskultation zu detektieren. In Röntgen- und Ultraschall-Untersuchungen dagegen sind häufig bereits schwerste Folgeerscheinungen nachweisbar. Die Durchführung eines Herzultraschalls ist nur durch Spezialisten möglich, und auch die Anfertigung eines qualitativ hochwertigen Röntgenbildes und dessen Interpretation ist nicht immer einfach und abhängig von der Erfahrung des Untersuchers¹⁰⁵. Abhängig von der Schwere der hämodynamischen Belastung sind verschiedene Szenarien vor der Überweisung zu einem chirurgischen oder interventionellen Verschluss möglich. So können Patienten ohne deutliche Belastung auch ohne medikamentelle Therapie zum nächstmöglichen Termin überwiesen werden. Mittelschwer erkrankte Tiere werden zunächst medikamentell stabilisiert und dann behandelt. Schwerstbelastete Hunde müssen sofort überwiesen und in einer Klinik unter intensiver Medikation kurzfristig stabilisiert und dann sofort behandelt werden. Aus den genannten Gründen scheint es sinnvoll, einen einfachen Parameter zu finden, welcher die Schwere der hämodynamischen Belastung bei Hunden mit PDA einschätzen kann.

In der Gruppe der kardialen Biomarker gewinnen sowohl in Veterinär- als auch Humanmedizin die natriuretischen Peptide, insbesondere das N-Terminal pro-B-Type-Natriuretic Peptide (NT-proBNP) zunehmend an Bedeutung. Hierbei handelt es sich um einen sogenannten Funktionsmarker, der bei zunehmender kardialer Belastung vermehrt synthetisiert und in die Blutbahn freigesetzt wird.

Das Ziel der Studie war es, die Hypothese zu prüfen, ob NT-proBNP bei Hunden mit kontinuierlichem Herzgeräusch durch einen PDA das Vorhandensein einer schweren Lungenkongestion detektieren kann. Des Weiteren war es das Ziel, den Zusammenhang von NT-proBNP und anderen Markern der kardialen Belastung zu prüfen.

2 Literaturübersicht

In den folgenden Kapiteln wird zunächst der Persistierende Ductus arteriosus beim Hund mit Pathophysiologie, Therapie und Diagnostik des Schweregrades vorgestellt. Anschließend werden kardiale Biomarker im Allgemeinen und deren Einsatz bei kongenitalen Erkrankungen des Menschen und des Hundes beschrieben.

2.1 Physiologie und Pathophysiologie des Ductus arteriosus

2.1.1 Embryologie, Anatomie und Physiologie des Ductus arteriosus

Der Ductus arteriosus, nach seinem vermeintlichen Erstbeschreiber auch als Ductus arteriosus Botalli⁸⁸ bezeichnet, stellt eine fetale Shuntverbindung zwischen Aorta descendens und Truncus pulmonalis dar. Ursprünglich entwickelt sich der Ductus arteriosus aus der 6. linken Kiemenbogenarterie¹²⁵.

Im Mutterleib erfolgt die Sauerstoffversorgung des Fetus über den Gasaustausch der Mutter. Sauerstoffreiches Blut gelangt über die Nabelvene in das rechte Herz des Fetus, wo es zum einen über das Foramen ovale und zum anderen über den Ductus arteriosus an der Lunge vorbeigeschleust wird. Dies wird durch einen pränatal bestehenden Hochdruck im Lungengefäßsystem ermöglicht^{125,126}.

Der Ductus arteriosus ist ein muskuläres Blutgefäß mit vereinzelt elastischen Fasern und Kollagengewebe in der Adventitia³¹. Während der Fetalperiode setzt er dem Blutfluss kaum Widerstand entgegen. Beim Menschen ist nachgewiesen, dass die lokale Wirkung von aus der Plazenta stammenden Prostaglandinen, insbesondere Prostaglandin E₂ und I₂ (= Prostazyklin) zur Vasodilatation und damit zum Offenhalten des Ductus arteriosus beitragen²⁰¹. Beim Hund konnten bisher Prostazyklinsynthetase, sowie 6-Ketoprostaglandin1 α (ein stabiles Hydrolyse-

Produkt von Prostazyklin) mittels Immunhistochemie im physiologischen Ductus-Gewebe nachgewiesen werden⁵⁷.

Postnatal kommt es zur Entfaltung der Lunge und der Übernahme ihrer Gasaustausch-Funktion. Durch Vasodilatation sinkt der Lungendruck auf etwa ein Fünftel des Systemdrucks. Die erhöhte systemische Sauerstoffsättigung führt zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur. Gleichzeitig kommt es zum Abfall des Prostaglandin-Spiegels, da die Produktion aus der Plazenta fehlt und ein verstärkter Abbau von Prostaglandinen in der Lunge stattfindet²⁰¹. Diese Kombination führt zur Muskelkontraktion in der Wandung des Ductus arteriosus und zu dessen langsamen Verschluss innerhalb der ersten 12-14 Stunden nach der Geburt. Eine nicht-entzündliche Muskeldegeneration nach etwa 48 Stunden sowie anschließende zelluläre Umbauprozesse führen zur Umwandlung in das Ligamentum arteriosum aus elastischen Fasern der Adventitia. Diese Entwicklung ist beim Hund innerhalb des ersten Lebensmonats abgeschlossen³¹.

2.1.2 Pathophysiologie des persistierenden Ductus arteriosus

Bleibt ein Verschluss des Ductus arteriosus nach der Geburt aus, spricht man von einem persistierenden Ductus arteriosus.

Streng genommen muss man hier gerade im Vergleich mit der Humanmedizin zwischen einem (noch) offenen gebliebenen Ductus arteriosus mit physiologischer Morphologie beim Frühgeborenen und einem persistierenden Ductus arteriosus mit verändertem Wandaufbau unterscheiden²⁴⁹. Dies ist vor allem zum Verständnis der unterschiedlichen Therapieansätze wichtig.

Während bei Kindern der Ductus arteriosus oftmals aufgrund einer frühzeitigen Geburt trotz unverändertem Wandaufbau offen bleibt, liegt beim Hund in der Regel ein gestörter Wandaufbau mit Reduktion der muskulären und Zunahme der

elastischen Wandanteile vor¹⁸⁴. Insgesamt werden 6 verschiedene Grade bezüglich der histologischen Zusammensetzung unterschieden³¹, wobei der Anteil an elastischen Fasern in der Ductuswand von Grad 1 zu Grad 6 kontinuierlich zunimmt.

Die unterschiedlichen Grade führen zu unterschiedlichen Krankheitsausprägungen bei den betroffenen Tieren. Grad 1 und 2 führen zu einem Verschluss des Ductus an der pulmonalen Seite, die betroffenen Tiere weisen lediglich ein sogenanntes Ductusdivertikel auf. Dieses ist hämodynamisch ohne Relevanz, die Tiere können allerdings zur Weitervererbung des PDA beitragen. Grad 3, 4 und 5 führen zu einem unterschiedlich großen PDA mit Links-Rechts-Shunt. Grad 6 führt zu einem tubulären PDA mit großem Shuntvolumen. Hierbei kommt es zur raschen Ausbildung eines Rechts-Links-Shunts, da der pulmonale Hochdruck des Fetalkreislaufs erhalten bleibt.

In der Mehrzahl der Fälle führt das Vorhandensein eines PDA also aufgrund der Druckunterschiede zwischen Aorta und Pulmonalarterie zu einem Links-Rechts-Shunt. Hierbei kommt es zum kontinuierlichen Blutfluss durch den PDA in Systole und Diastole. Dies führt zu einer Hyperperfusion der Lunge und zur linksventrikulären Volumenbelastung, daraus resultiert im weiteren Verlauf abhängig vom Shuntvolumen die Entwicklung eines kongestiven Herzversagens in Form eines Lungenödems.

Der Rechts-Links-Shunt durch den PDA kommt deutlich seltener vor¹²⁶. Von der Pathophysiologie betrachtet kann er auf zwei Arten entstehen. Beim großen tubulären PDA mit großem Shuntvolumen (Typ 6³¹) und fehlender Drucktrennung kommt es zur Erhaltung des pulmonalen Hochdrucks aus dem Fetalkreislauf und damit zur Entwicklung eines Rechts-Links-Shunts relativ zügig nach der Geburt, so dass das für den Ductus typische Maschinengeräusch selten nachgewiesen werden kann. Seltener kommt es im Rahmen eines lange bestehenden hämodynamisch relevanten PDA infolge der permanenten Lungenhyperperfusion und linksventrikulären Volumenbelastung zur Entwicklung eines pulmonalen Hochdrucks mit entsprechenden Gefäßveränderungen (Media-Hypertrophie) der Lungengefäße.

Dies führt nach und nach zur Reduktion des Shuntflusses und schließlich, nachdem der Lungendruck den Systemdruck übersteigt, zur Shunt-Umkehr¹⁸².

Da der PDA mit Rechts-Links-Shunt eine Seltenheit darstellt¹²⁶ und in die eigene Studie nur Hunde mit einem Links-Rechts-Shunt eingingen, werden in folgenden Abschnitten nur Therapie und Folgeerscheinungen von Patienten mit Links-Rechts-Shunt beschrieben.

2.2 Therapie des persistierenden Ductus arteriosus

2.2.1 Medikamentelle Therapie

2.2.1.1 Medikamentell induzierter Verschluss

Die medikamentelle Therapie besteht in der Humanmedizin aus der Anwendung von Cyclooxygenase-Hemmern zur Absenkung des Prostaglandin-Spiegels und damit zur Kontraktion der im Ductus vorhandenen glatten Muskulatur. Klassischerweise wird hier Indomethacin eingesetzt, aufgrund der geringeren renalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen ist auch die Anwendung von Ibuprofen beschrieben¹²⁷. Diese Therapie kann nur dann effektiv sein, wenn der Ductus einen ausreichenden Anteil an glatten Muskelzellen in der Wand aufweist, in der Regel also beim Frühgeborenen mit noch ausstehendem Schluss des Ductus arteriosus. Eine zur Humanmedizin vergleichbare neonatale Intensivmedizin existiert in der Tiermedizin bisher nicht, so dass keine Literatur zum frühgeborenen Hundewelpen mit offenem Ductus arteriosus vorliegt. Hunde, die mit PDA in höherem Alter diagnostiziert werden, besitzen in der Regel einen PDA mit veränderter Wandstruktur. Dadurch ist eine Wirksamkeit dieser Therapie sehr unwahrscheinlich^{14,25,83,126} und nur bei einzelnen Hundewelpen wird die erfolgreiche Induktion des PDA-Verschlusses mit Indomethacin in den ersten Lebenswochen beschrieben¹⁰².

2.2.1.2 Symptomatische medikamentelle Therapie

Anders verhält es sich mit der symptomatischen medikamentellen Therapie. Diese führt beim Hund zur Reduktion der kongestiven Symptome und damit zur Verminderung des operativen Risikos. Sie sollte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung begonnen und bis zum Verschluss bzw. auch danach noch über einen gewissen Zeitraum - je nach Schwere der Symptomatik - beibehalten werden. Die Medikation und Dosierung ist dabei abhängig von den erhobenen Befunden, d.h. vom Grad der Linksherzinsuffizienz, des Lungenödems und der Myokardschwäche. Zum Einsatz kommen hier Vor- und Nachlastsenker (ACE-Hemmer), Diuretika (Furosemid) und positiv inotrope Medikamente (Digoxin)^{25,126,202,250}.

2.2.2 Chirurgische Therapie

Der erste chirurgische Verschluss des PDA wurde 1939 von GROSS und HUBBARD⁹¹ beschrieben. Über Jahrzehnte war die chirurgische Vorgehensweise das Standardverfahren in der Humanmedizin und bis Mitte der 90er Jahre auch in der Tiermedizin²³.

Die größte Verbreitung hat in Human- und Tiermedizin¹¹⁵ die Doppel-Ligatur der PDA mittels Thorakotomie erfahren. Um das mit dem Freipräparieren des PDA verbundene Blutungsrisiko zu minimieren, wurde eine Modifikation (Jackson-Henderson Methode) entwickelt. Auch der Einsatz von Ligationsclips sollte die operativen Risiken mindern. Der Einsatz der Thorakoskopie dient im Wesentlichen einer Reduktion der Schmerzen im Vergleich zur chirurgischen Eröffnung des Thorax.

Vorteile der operativen Behandlung im Bereich der Tiermedizin sind der geringe Geräteaufwand und die damit weite Verbreitung dieser Therapiemethode. Nachteil ist die erhöhte Komplikationsrate bei dekompensierten Patienten, dies basiert besonders auf einem erhöhten Blutungsrisiko bei Ligatur eines großen eventuell brüchigen PDA.

2.2.3 Interventionelle Therapie

Seit etwa 15 Jahren wird die interventionelle Therapie des PDA beim Hund verstärkt beschrieben, hierbei wird ein Implantat mittels Kathetertechnik in den PDA verbracht.

Die ersten und bisher am meisten eingesetzten Verschlusssysteme sind Coils, kleine Drahtspiralen, die mit Fasern mit gerinnungsaktivierendem Material (Polyesterfasern) versehen wurden. Die Coils sind entweder ablösbar oder frei, sie werden von arteriell oder venös implantiert und eine single-Coil- oder multiple-Coil-Technik eingesetzt. Zu diesem Verschlusssystem sind zahlreiche Fallberichte, aber auch größere Studien^{21,37,81,84,163,202,231,243} beim Hund publiziert worden. Nachteil ist, dass die normalen (0,038 inches) Coils in Folge der geringen Steifigkeit nur bis zu einem Durchmesser von etwa 4,0 mm sicher eingesetzt werden können. Die etwas steiferen (0,052 inches) Coils können auch bei größeren Defekten angewendet werden, die Verschlussrate ist jedoch trotz multiple-Coil-Technik mäßig³⁷.

Neuere Verschlusssysteme bestehen aus einem unterschiedlich geformten Nitinol-Netzwerk mit oder ohne gerinnungsaktivierendem Material im Kern. Beim Hund wurden der humanmedizinische Amplatzer Duct Occluder^{84,220}, der Amplatzer Vascular Plug^{1,225}, sowie der hundespezifische Amplatzer Canine Duct Occluder^{86,171} eingesetzt. Vorteil der Kathetertechnik ist die Reduktion der operativen Schmerzen und die Vermeidung des Rupturrisikos. Als Nachteil ist neben den höheren Kosten durch Materialaufwendung und Geräteausstattung die potentielle Embolisationsgefahr zu nennen.

2.3 Diagnostik der Folgeerscheinungen des PDA

2.3.1 Anamnese

In der Anamnese ist es häufig schwer, den Schweregrad der kardialen Belastung des Patienten zu evaluieren¹⁸². Erst bei massiver Kongestion weisen die Tiere Husten und Dyspnoe auf und sind so für den Besitzer eindeutig auffällig. Es zeigen sich

Belastungsschwäche und bei schwerer Erkrankung auch Kurzatmigkeit und Husten^{2,114,237}.

Oftmals treten die Symptome im ersten Lebensjahr auf, mitunter ist der PDA lange symptomfrei und wird erst beim älteren Hund entdeckt^{19,40,78,85,243}.

2.3.2 Klinik

Bei der klinischen Untersuchung findet man eine erhöhte arterielle Pulsamplitude^{126,250}, da der systolische Blutdruck aufgrund der vermehrten linksventrikulären Füllung erhöht ist und der diastolische Wert sich dem niedrigeren Pulmonalarteriendruck angleicht. Das auffälligste klinische Anzeichen ist ein kontinuierliches Herzgeräusch („Maschinengeräusch“) mit einem Maximum am Ende der Systole. Es ist spätestens ab der 3. Lebenswoche hörbar, über der linken Herzbasis am lautesten und oft mit einem präkardialen Schwirren verbunden^{2,185}. Da die diastolische Komponente des Geräusches eng auf die Herzbasis lokalisiert ist, kann an der linken Herzspitze häufig nur die systolische Komponente wahrgenommen werden²²⁴. Diese wird allerdings oft vom Geräusch einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz überlagert. Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz, pulmonalem Hochdruck oder Vorhofflimmern ist mitunter kein Herzgeräusch im Bereich des PDA mehr feststellbar^{2,250}. Erfahrungen aus der eigenen Arbeitsgruppe zeigen, dass beim sehr kleinen PDA ähnlich wie beim Menschen auch beim Hund manchmal nur ein systolisches Herzgeräusch vorhanden ist. Die Lungenauskultation kann in einigen Fällen Hinweise auf eine Kongestion geben.

2.3.3 Röntgen

In der seitlichen Röntgenaufnahme zeigt sich ein deutlich vergrößerter Herzschatten², der vor allem durch die Erweiterung von linkem Vorhof und linkem Ventrikel entsteht²³. Folge davon ist eine Zunahme der gemessenen Herzgröße

(Vertebral Heart Size nach BUCHANAN³²). Mitunter wird durch die Vergrößerung des linken Ventrikels mit breitem Sternumkontakt sogar eine rechtsventrikuläre Vergrößerung vorgetäuscht². In der dorso-ventralen Aufnahme ist das Vorhandensein einer Dilatation der Herzabschnitte Aortenbogen (1 Uhr), Pulmonalarterienstamm (2 Uhr) und linkes Herzohr (3 Uhr) nahezu spezifisch für den PDA¹⁶⁸. Dies tritt jedoch nicht bei allen Patienten auf^{228,243}, und in vielen Fällen fehlt die Ausweitung des linken Herzohres². Die Pulmonalarterien und besonders die Pulmonalvenen sind durch die Hyperperfusion über den Shunt dilatiert^{2,168,228} und in schweren Fällen zeigt sich ein Lungenödem.

2.3.4 Elektrokardiographie

Durch die Volumenbelastung zeigen einige Tiere eine Sinustachykardie, und manchmal kommt es zu Arrhythmien, wie z.B. Vorhofflimmern oder besonders bei älteren Patienten ventrikuläre Extrasystolen^{2,69,85}. Die häufigsten elektrokardiographischen Veränderungen sind Anzeichen einer Vergrößerung des linken Vorhofes (breite P-Welle) und des linken Ventrikels (erhöhte Amplituden der R-Zacken in II, III, aVF und den linken Brustwandableitungen)^{2,162,243}.

2.3.5 Echokardiographie

Die Darstellung des Ductus in der zweidimensionalen Echokardiographie bedarf einiger Erfahrung. Mit heutigen Ultraschallgeräten ist er in der Mehrzahl der Fälle einsehbar^{25,126}. Er zeigt sich im Kurzachsenschnitt von links-parasternal auf Höhe der großen Gefäße als echoarmer Raum zwischen dem Pulmonalarterienstamm und der Aorta¹²⁶. Zur transthorakalen Ausmessung der PDA-Größe existieren unterschiedliche Ergebnisse von guter²⁰³ bis mäßiger¹⁹⁸ Übereinstimmung mit der Angiographie.

Die hämodynamischen Veränderungen sind einfacher nachzuweisen. Eine Erweiterung von linkem Vorhof und Ventrikel ist fast immer ausgeprägt und der Pulmonalarterienstamm oftmals erweitert. Die Funktion (Verkürzungsfraction) des linken Ventrikels ist meist erhöht, mit zunehmendem Alter zeigen die Patienten aber häufiger eine Myokardschwäche^{24,85,255}. Mittels Farbdoppler-Echokardiographie kann die kontinuierliche und abnormal retrograde Strömung des PDA im Pulmonalarterienstamm sicher dargestellt werden¹²⁶. Die Ausdehnung der Turbulenz kann zur semiquantitativen Beurteilung genutzt werden. Allerdings hat sich in der Tiermedizin noch kein einheitliches Bewertungssystem durchgesetzt, daher existieren verschiedene 3 bzw 4-stufige Einteilungen. Die Flussgeschwindigkeit verhält sich ähnlich wie die Lautstärke des Herzgeräusches, das Maximum (4 – 6 m/sec) liegt am Ende der Systole, und während der Diastole fällt die Geschwindigkeit langsam ab¹²⁶. Da das Shunt-Volumen die linksventrikuläre Füllung verstärkt, wird die Aortenströmung leicht beschleunigt, jedoch i.d.R. nicht über 2,5 m/sec²⁵. Eine Quantifizierung des Shuntverhältnisses mittels Doppler-basierter Schlagvolumenmessung auf der rechten und linken Herzseite wurde zwar beim PDA des Hundes beschrieben⁵⁴ findet seither aber selten Anwendung in der Tiermedizin. Sekundäre Insuffizienzen an der Mitralklappe und der Pulmonalklappe sind beschrieben¹⁷⁵.

2.3.6 Herzkatheter

Die Herzkatheteruntersuchung wird heute in der PDA-Diagnostik nur noch zum Ausschluss von Kombinationsmissbildungen bzw. einer pulmonalen Hypertension oder im Rahmen eines interventionellen Verschlusses durchgeführt. Mit ihrer Hilfe kann eine Erhöhung des diastolischen Pulmonalarteriendrucks, des Lungenkapillardrucks und des enddiastolischen linksventrikulären Drucks ermittelt werden²³. Der diastolische arterielle Druck ist niedrig und die Pulsamplitude (systolischer Druck – diastolischer Druck) dadurch erhöht^{2,250}.

Für die morphologische Darstellung reicht eine laterolaterale Projektion in der Regel aus, wobei die arterielle Kontrastmittelinjektion am Ursprung der Aorta descendens und nicht im linken Ventrikel oder der Aorta ascendens erfolgen sollte^{23,33,204}, da es sonst zur Überlagerung der Aorta ascendens mit der Ductusmündung in die Pulmonalarterie kommt. Neben der morphologischen Darstellung liefert die Angiographie eine semiquantitative Shuntbeurteilung¹⁴⁴, wie sie in den meisten human- und vielen tiermedizinischen Katheterstudien angewendet wird. Sauerstoffmessungen im Blut zeigen einen Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes und der Sauerstoffsättigung im Pulmonalarterienstamm im Vergleich zum rechten Vorhof bzw. Ventrikel²³⁴. Zusammen mit den arteriellen Werten kann daraus mittels Fick'scher Methode das Verhältnis (Q_p/Q_s) zwischen pulmonalem und systemischem Blutfluss berechnet werden^{23,60,123}.

2.4 Kardiale Biomarker

2.4.1 Einführung

In der Humanmedizin ist der Einsatz von Biomarkern in der kardiologischen Diagnostik etabliert. Generell bestehen sowohl in Human- als auch Veterinärmedizin zahlreiche Indikationen zum Einsatz eines kardialen Biomarkers, die wichtigsten sind hier aufgeführt:

- Screening-Untersuchung auf das Vorliegen einer Herzerkrankung
- Unterscheidung kardialer versus nicht-kardialer Dyspnoe
- Schweregradeinteilung einer bestehenden Herzinsuffizienz
- Beurteilung der Ausmaße eines bestehenden Myokardschadens
- Risiko-Abschätzung der Dekompensation bei bestehender Herzerkrankung
- Therapiekontrolle

Viele Biomarker können bei mehr als einer Indikation verwendet werden.

Bezüglich ihrer Herkunft und pathophysiologischen Funktion hat BRAUNWALD²⁹ folgende Gruppen zur Einteilung der kardialen Biomarker im Herzversagen in der Humanmedizin vorgeschlagen.

Tabelle 1: Einteilung der Biomarker beim Herzversagen des Menschen nach BRAUNWALD²⁹

Gruppe	Beispiel
Entzündung	C-reaktives Protein Tumor Nekrose Faktor Interleukin 1, 6, 18
Oxidativer Stress	Myeloperoxidase Isoprostane Malondialdehyd
Extrazelluläres Matrix-Remodelling	Matrix Metalloproteinasen Gewebeinhibitoren der Metalloproteinasen Kollagenpropeptide
Neurohormone	Noradrenalin Angiotensin II Endothelin Arginin Vasopressin
Myokardialer Zellschaden	Kardiales Troponin I und Troponin T Myosin light-chain kinase 1 Creatinkinase Isoenzym Muscle Brain
Myokardialer Stress	BNP ANP Adrenomedullin ST2
Neue Biomarker	Chromogranin Galectin 3

Im Jahr 2007 definierten MORROW und de LEMOS¹⁶⁷ die Eigenschaften, die ein kardialer Biomarker erfüllen sollte:

1. Die Messung des Biomarkers sollte eine hohe Präzision und Genauigkeit aufweisen und in kurzer Zeit möglich sein. Das bedeutet auch, dass die Stabilität des Biomarkers unter verschiedenen Bedingungen evaluiert wurde.
2. Der Biomarker gibt neue Zusatzinformationen zu dem Patienten, und es besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbild des Patienten und dem gemessenen Biomarker.

3. Der Biomarker verbessert das Patientenmanagement, zum Beispiel indem er Patienten mit drohender Dekompensation früher erkennt oder auch zur Therapiekontrolle dient.

Viele dieser Eigenschaften sind in der Humanmedizin beim Einsatz der oben aufgeführten Biomarker in der kardialen Diagnostik erfüllt. So sind in der Humanmedizin viele dieser Biomarker schon als bedside Tests verfügbar und etabliert. Dies gilt in der Veterinärmedizin bisher nur für einzelne Parameter, z.B. Myoglobin und Troponin T³⁴.

In der Veterinärmedizin lassen sich die bisher beschriebenen kardialen Biomarker vereinfacht in zwei große Gruppen einteilen²⁰⁷.

Tabelle 2: Einteilung der Biomarker in der Tiermedizin nach SCHOBER²⁰⁷

Gruppe	Beispiel
Myokardschaden	Muskelenzyme: <ul style="list-style-type: none"> • α-Hydroxybutyratdehydrogenase • Creatinkinase Isoenzym Muscle Brain Strukturelle Muskelbestandteile: <ul style="list-style-type: none"> • Myoglobin • Kardiales Troponin I und T
Funktionsmarker	Funktionsmarker mit dem Effekt Vasokonstriktion bzw. Volumenretention: <ul style="list-style-type: none"> • Renin-Angiotensin-Aldosteron-System • Noradrenalin • Vasopressin • Endothelin Funktionsmarker mit dem Effekt Vasodilatation bzw. Diurese: <ul style="list-style-type: none"> • Stickstoffmonoxid (NO) • Natriuretische Peptide: <ul style="list-style-type: none"> - ANP, NT-proANP - BNP, NT-proBNP Entzündungsmarker: <ul style="list-style-type: none"> • C-reaktives Protein • Tumor Nekrose Faktor Neuere Funktionsmarker: <ul style="list-style-type: none"> • Adrenomedullin (Effekt: Vasodilatation) • Calcium-Kanal-Genexpression

Von den genannten Biomarkern wurden in der klinischen Tiermedizin bisher dominierend die Troponine als Myokardschadensmarker und die natriuretischen Peptide als Funktionsmarker eingesetzt.

2.4.2 Kardiale Troponine

2.4.2.1 Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie

Der Troponin-Komplex ist ein allgemeiner Bestandteil des kontraktile Apparats der quergestreiften Muskulatur und des Myokards. Im Körper befindet sich der Troponin-Komplex in der quergestreiften Muskulatur und im Myokard. Generell sind Muskelfasern aus zahlreichen Myofibrillen nebeneinander aufgebaut, deren Untereinheiten die Aktin- und Myosinfilamente sind. Bestandteile des Aktinfilaments sind Aktin, Tropomyosin und der Troponin-Komplex, welcher die Interaktion zwischen Aktin, Tropomyosin und Myosin vermittelt. Er besteht aus drei Untereinheiten, dem Troponin I, Troponin C und Troponin T⁹⁶. Troponin I hemmt das Zusammenspiel von Aktin und Myosin. Nach Bindung von Calcium an Troponin C sorgt dieses für eine Dislokation von Troponin I und eine Konformationsänderung des Tropomyosins, so dass Myosin und Aktin wieder interagieren können und eine Muskelkontraktion stattfinden kann. Troponin T ist ein Strukturprotein, das für die Verbindung des Troponin-Tropomyosin-Komplexes zum Aktinfilament sorgt²⁵¹. Spezifische kardiale Formen existieren für Troponin I und Troponin T, so dass diese als herzspezifische Zellschaden-Marker eingesetzt werden. Troponin C liegt dagegen in Skelett- und Herzmuskel in weitestgehend identischen Formen vor. Generell existieren neben den strukturegebundenen Troponinen noch ein geringer Prozentsatz (ca. 4-6%) frei im Zytosol, diese werden bei einem Zellschaden früher freigesetzt und führen damit zu einem biphasischen Verlauf im Plasma, erst wird das aus dem Zytosol stammende und anschließend das strukturegebundene Troponin freigesetzt²⁰⁷. Handelt es sich um einen einmaligen geringen Myokard-Insult, z.B. nach Trauma, steigen die Troponin-Spiegel im Blut nach ca. 4-8 Stunden an, fallen aber nach 2-3 Tagen auch wieder ab. Bei schweren Myokardnekrosen z.B. nach Ischämie oder bei bestehender

Myokarditis folgt ein zweiter Anstieg nach 4-6 Tagen und kann dann je nach Insult auch länger bestehen bleiben. Ein Abbau der Troponine erfolgt über Leber, Pankreas und retikuloendotheliales System mit anschließender renaler Elimination²⁰⁶. Inwieweit die Nierenfunktion in die Interpretation der Troponin-Werte miteinbezogen werden muss, ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar. In zwei Studien wurden bei 70-80 % der untersuchten Hunde und 70 % der untersuchten Katzen mit Niereninsuffizienz erhöhte Troponin I-Werte nachgewiesen^{188,216}. Es ist unklar, ob eine verminderte renale Elimination für den Anstieg von Troponin I bei azotämischen Tieren verantwortlich sein kann, oder ob bei diesen Tieren ebenfalls Herzerkrankungen vorlagen, da in keiner dieser Studien eine Echokardiographie aller Tiere erfolgte. In den beiden Studien zusammen lagen bei 4 von 5 Tieren, bei denen eine Sektion beschrieben wurde, gleichzeitig myokardiale Läsionen vor.

2.4.2.2 Troponin-Bestimmung und Einflussfaktoren

Aufgrund der großen Homologie der Gensequenzen und damit auch der Proteinstruktur der kardialen Troponine bei unterschiedlichen Spezies¹⁹² können zum Troponin-Nachweis in der Veterinärmedizin humanmedizinische Tests verwendet werden. Während bei Troponin T ein einziger Assay existiert, sind zahlreiche Tests zur Troponin I-Bestimmung auf dem Markt²⁰⁶. Das macht einen Studienvergleich bei Troponin I schwierig, da unterschiedliche Testmethoden bei gleichen Tieren/Proben z.T. sehr unterschiedliche Werte generieren können³. Bisher wurde für Troponin I in zahlreichen Studien eine höhere Sensitivität nachgewiesen als für Troponin T^{34,39,80,142,145,208,210,217}, daher existieren deutlich mehr Studien für Troponin I in der Veterinärmedizin. Ob sich diese Tatsache mit der Einführung von High Sensitivity Testsystemen aus der Humanmedizin ändert^{136,143,211}, ist zum aktuellen Zeitpunkt offen. Diese Testsysteme können für die Tiermedizin interessant werden, da kardiale Erkrankungen beim Haustier im Vergleich zum Myokardinfarkt beim Menschen deutlich geringere Troponin-Erhöhungen generieren. Auch Probenart und -lagerung hat einen nachgewiesenen Einfluss auf die Troponin

Messung. Die Zugabe von Heparin kann zur Erniedrigung der Messwerte des Troponins führen, möglicherweise durch eine Anlagerung an Epitope des Troponins, die zur Detektierung wichtig sind¹⁸³. Deshalb empfiehlt sich, wenn möglich, die Verwendung von Serum bei der Troponin-Bestimmung. In der gleichen Studie¹⁸³ zeigte sich bei der Probenlagerung bei Raumtemperatur über mehrere Tage eine deutliche Abnahme der Troponin-Werte, vermutlich infolge der Proteindegradation. Aus diesem Grund sollte Serum nach der Entnahme bis zur Messung gefroren gelagert werden. Bei den Patienten-abhängigen Faktoren scheint eine positive Korrelation vom Alter des Hundes zum Troponin I-Wert zu bestehen^{143,179,253}. Falsch positive Werte bei der Troponin-Bestimmung sind möglich, unter anderem wurde dies in der Humanmedizin bei erhöhten Spiegeln von Rheumafaktoren, Alkalischer Phosphatase, Hämolyse, Hyperlipidämie und Hyperbilirubinämie beschrieben. Fibrin kann auch mit der Troponin-Messung interferieren, so dass es wichtig ist, Blut vollständig gerinnen zu lassen, bevor es zur weiteren Diagnostik oder Lagerung abzentrifugiert wird¹⁵⁰.

2.4.2.3 Einsatz der kardialen Troponine in der Kleintiermedizin

Die kardialen Troponine wurden bereits in zahlreichen Studien in der Veterinärmedizin eingesetzt, und zwar sowohl bei primär kardialen Erkrankungen als auch bei nicht-kardialen Erkrankungen mit sekundärer Myokardschädigung.

Kardiale Erkrankungen

Einige Studien untersuchten den Einsatz von Troponin I zur Screening-Untersuchung bei verschiedenen Kardiomyopathien mit unterschiedlichem Erfolg. Bei Hunden mit okkulten Formen von Dilatativer Kardiomyopathie (DCM) und Boxern mit Arrhythmogener Rechtsventrikulärer Kardiomyopathie (ARVC) konnten signifikant höhere Troponin I-Werte als bei gesunden Tieren gefunden werden, allerdings

zeigten sich in allen Studien deutliche Überlappungen der Werte betroffener Tiere zu den Werten gesunder Tiere^{17,181,253}.

Der Einsatz von Troponinen zur Unterscheidung kardialer versus nicht-kardialer Dyspnoe-Ursachen ist umstritten. Bei Hunden mit Dyspnoe konnten in einer Arbeit keine signifikant unterschiedlichen Troponin I-Werte zwischen Tieren mit kardialer und Tieren mit respiratorischer Grunderkrankung gefunden werden¹⁸⁹. Mögliche Ursachen dafür sind zum Beispiel eine Myokardhypoxie oder auch pulmonale Hypertension infolge der Lungenerkrankung. Erhöhte Troponin I-Werte wurden in einer italienischen Studie bei Hunden mit sowohl prä- als auch postkapillärer pulmonaler Hypertension beschrieben, bei der präkapillären pulmonalen Hypertension handelte es sich bei 4/17 Tieren um eine Dirofilariose⁹⁴. Eine aktuelle Studie beschreibt ebenfalls erhöhte Troponin I-Werte bei Hunden mit Dirofilaria immitis-Infektion, allerdings ohne Echokardiographie-Daten oder Angaben über einen potentiellen pulmonalen Hochdruck³⁹. Beim Menschen sind erhöhte Troponin I-Werte bei pulmonaler Hypertension und Lungenembolie schon länger bekannt, bei letzterer Erkrankung ist ein erhöhter Troponin-Wert mit einer schlechteren Prognose verbunden und wird zur Risiko-Einstufung vorgeschlagen⁵.

Die Troponine werden in der Humanmedizin dominierend zur Diagnostik des Myokardinfarkts genutzt. Dies stellt keine gängige Problematik in der Veterinärmedizin dar. Beim Hund wurde Troponin I zur Schweregradeinteilung chronischer Herzerkrankungen eingesetzt. In diesen Studien fanden sich signifikante Erhöhungen von Troponin I erst in bereits fortgeschrittenem Krankheitsstadium^{143,227}. In einer Arbeit, in welcher ein neuer High Sensitivity Assay bei Hunden mit Mitralklappeninsuffizienz verwendet wurde, zeigte sich eine Korrelation von Troponin I zur prozentualen Zunahme des Index des linksventrikulären diastolischen Durchmessers in der multivariaten Regressionsanalyse¹⁴³.

Troponin I wurde in der Tiermedizin in verschiedenen Studien zur Prognose-Abschätzung eingesetzt. Bei Hunden mit verschiedenen Kardiomyopathien mit und ohne Kongestion¹⁷⁹ und bei Hunden mit Mitralklappeninsuffizienz im kongestiven Herzversagen¹⁴² folgte einem höheren Troponin I-Wert eine kürzere mediane

Überlebenszeit. 2010 wurde eine retrospektive Studie zum Einsatz von Troponin I als prognostischem Faktor publiziert⁸⁰. In diese Studie gingen 120 Hunde ein, die initial zur kardiologischen Abklärung vorgestellt wurden, 19 Tiere davon wiesen keine Herzerkrankung auf, bei den anderen Tieren kamen sowohl erworbene als auch kongenitale Herzerkrankungen vor. Anhand der Troponin I-Bestimmung wurden die Tiere in drei Gruppen unterteilt ($< 0,15$ ng/ml, $0,15 - 1$ ng/ml und > 1 ng/ml). Tiere in den unterschiedlichen Gruppen hatten signifikant unterschiedliche Überlebenszeiten, und Tiere, die wiederholt hohe Troponin I-Werte aufwiesen, hatten kürzere Überlebenszeiten als Tiere mit signifikantem Troponin I-Abfall.

Weitere kardiale Erkrankungen, die mit einer Erhöhung von Troponin I einhergehen sind Myokarditis und Perikarderguss. SCHOBER et al.²⁰⁵ beschreiben im Jahr 2002 eine geringe Anzahl von Hunden mit sowohl Brady- als auch Tachyarrhythmien, bei denen eine Myokarditis durch serielle Troponin-Messungen vermutet und bei 2 von 4 Tieren auch histologisch bestätigt wurde. Ein weiterer Fallbericht beschreibt einen Hund mit AV-Block III. Grades, auffällig hohem Troponin und histologisch bestätigter lympho-plasmazellulärer Myokarditis⁴⁶. Eine kürzlich publizierte retrospektive Arbeit über Hunde mit verschiedenen Bradyarrhythmien und Schrittmacherimplantation zeigt bei mehreren Patienten erhöhte Troponin I-Werte und bei einigen davon einen positiven Bartonella-Antikörper-Titer²³⁹. Dies lässt eine Myokarditis als mögliche Ursache der Arrhythmie vermuten, in einem Teil der Fälle mit einer potentiellen Beteiligung von Bartonellen.

Beim Perikarderguss zielt die Fragestellung dahingehend, ob es mit Hilfe der kardialen Troponine möglich ist, Hunde mit Hämangiosarkom von Hunden mit idiopathischem Perikarderguss oder auch anderen Neoplasien zu differenzieren. Generell konnten bei Hunden mit Perikarderguss höhere Werte als bei gesunden Hunden nachgewiesen werden^{141,217}. Eine erste Studie an 26 Hunden mit Perikarderguss beschrieb signifikant höhere Plasma-Troponin I-Werte bei Hunden mit Hämangiosarkom als bei Hunden mit idiopathischem Perikarderguss²¹⁷. Dies konnte eine aktuelle Arbeit bestätigen⁴⁵. Im Unterschied zu diesen beiden Arbeiten untersuchte eine dritte Studie Troponin I in der Ergussflüssigkeit von 26 Hunden mit

Perikarderguss und fand hier keinen signifikanten Unterschied zwischen Hunden mit Hämangiosarkom und Hunden mit idiopathischem Perikarderguss oder anderen zugrunde liegenden Neoplasien¹⁴¹. SCHOBER berichtet in Einzelfällen von höheren Troponin I-Werten intraperikardial im Vergleich zum Plasma bei Tieren mit restriktiver Perikarditis²⁰⁵.

Nicht-Kardiale Erkrankungen

Häufiger noch als bei primär kardialen Erkrankungen werden die kardialen Troponine zur Abschätzung sekundärer Myokardschäden eingesetzt. Bei Hunden mit Thoraxtrauma wurde in mehreren Studien über erhöhte Werte, insbesondere von Troponin I berichtet^{34,210}. Dabei konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen Troponin I-Erhöhung und Schweregrad und Häufigkeit der EKG-Veränderungen festgestellt werden, allerdings erfolgte in allen diesen Studien auch keine dauerhafte EKG Überwachung der Patienten. Negative Troponin I-Messungen in Kombination mit einem physiologischen EKG bei Einlieferung und nach 8 Stunden besitzen beim Menschen einen negativen prädiktiven Wert von 100% in der Diagnostik einer traumatischen Myokarditis und werden dazu genutzt, die Hospitalisationsdauer nach Trauma zu verkürzen²⁴⁶. Physiologisches EKG und negativer Troponin I-Test alleine besaßen in dieser Studie jeweils einen negativen prädiktiven Wert von 98 % und 94 %²⁴⁶.

Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet zur Risiko-Abschätzung in der Humanmedizin ist die Troponin I-Messung bei Sepsis-Patienten. Sepsis definiert sich als Vorliegen eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) zusammen mit einer nachgewiesenen Infektion¹³⁸. SIRS-Kriterien beinhalten abnorme Werte bei Temperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Leukozytengesamtzahl bzw. Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten. Grenzwerte sind bei Hund und Katze bereits beschrieben^{28,106}. Im Rahmen einer schweren Sepsis kommt es zur Dysfunktion verschiedener Organe. Dabei kann eine reversible myokardiale Dysfunktion vorkommen, die häufig mit einer Troponin I-Erhöhung einhergeht. Ob

diese Myokardschädigung an sich reversibel ist, oder ob hier schwere Myokardnekrosen vorliegen, und ob eventuell Mikrothromben in der Koronarperfusion durch eine Gerinnungsaktivierung in der Sepsis verantwortlich sind, ist nicht geklärt¹⁵³. Serielle Troponin-Bestimmungen werden hier zum Monitoring und zur Erkennung von gefährdeten Patienten eingesetzt. Beim Hund wurde eine Sepsis-assoziierte Myokarddysfunktion bisher nur in Einzelfällen beschrieben^{62,170}. Eine Troponin-Bestimmung zur Abschätzung des Ausmaßes des myokardialen Zellschadens wurde dabei nicht vorgenommen. Zwei Studien einer Arbeitsgruppe beschreiben erhöhte Troponin I-Werte bei Hunden mit Pyometra, einer Erkrankung, die potentiell mit einer Sepsis einhergehen kann. Ein Zusammenhang zwischen SIRS-positiven Tieren und erhöhten Troponin I-Werten konnte nicht gestellt werden^{100,186}. Septische Fohlen wiesen in einer Studie signifikant höhere Troponin T-nicht aber Troponin I-Werte im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren auf. Die Troponin T-Werte zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Fohlen waren nicht signifikant unterschiedlich²²². Sowohl bei den Hunden mit Pyometra als auch bei den septischen Fohlen mit Troponin-Erhöhung erfolgte keine routinemäßige Echokardiographie, um eine potentielle septische Myokarddysfunktion nachzuweisen oder auszuschließen.

Bei Hunden mit Magendrehung kommt es initial zu einer schweren Hypovolämie mit Schockgeschehen, da der venöse Rückfluss aus dem Splanchnikus-Gebiet durch den aufgegastrten und gedrehten Magen stark vermindert ist. Nach Dekompression und Reposition des Magens kann es zur Reperfusion schlecht durchbluteter Gebiete kommen, in denen sich Stoffwechselendprodukte (z.B. Laktat) angesammelt haben, welche dann in die Zirkulation gelangen²⁴⁸. Zusätzlich können im Rahmen eines Reperfusionssyndroms vermehrt Sauerstoffradikale und pro-inflammatorische Zytokine freigesetzt werden¹⁵⁹. Diese komplexe metabolische Situation kann zu Myokardhypoxie und Koronarminderperfusion führen und geht bei der Mehrzahl der Patienten mit insbesondere postoperativen Rhythmusstörungen einher. In Sektionen verstorbener Tiere konnten zum Teil auch deutlich myokardiale Läsionen dokumentiert werden^{34,208}. Zwei Studien beschäftigten sich mit der diagnostischen Wertigkeit der kardialen Troponine bei Hunden mit Magendrehung^{34,208}. SCHÖBER

et al.²⁰⁸ konnten in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Troponin-Werte und der Schwere der Arrhythmien nachweisen. Außerdem wiesen in dieser Studie Tiere, die verstarben, höhere Troponin-Werte auf als überlebende Tiere²⁰⁸.

Bei einigen systemischen Infektionserkrankungen, wie der Babesiose¹⁴⁵, Leishmaniose²¹⁹, Ehrlichiose⁶³ und Leptospirose¹⁵⁸ wurde über erhöhte Troponin-Werte bei schwer erkrankten Hunden berichtet.

Weitere Erkrankungen, bei denen eine Erhöhung von kardialen Troponinen beschrieben wurde, sind zum Beispiel Schlangenbisse²¹², Hitzschlag¹⁶¹, Meningitis²²⁶ und Neoplasien^{73,122}.

Eine Chemotherapie mit Doxorubicin führt zur Troponin-Erhöhung, hier können serielle Messungen sinnvoll sein, um eine potentielle Kardiotoxizität frühzeitig zu detektieren⁵⁸.

2.4.3 Natriuretische Peptide

2.4.3.1 Physiologie und Pathophysiologie

Im Rahmen der kardiovaskulären Regulation des Herzversagens führen der erhöhte Sympathikustonus, das Endothelin und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zu einer Blutdrucksteigerung, Vasokonstriktion und Volumenretention. Zu den wichtigen Gegenregulationsmechanismen zählen das Adrenomedullin und die Gruppe der natriuretischen Peptide, da sie eine Vasodilatation und Diurese induzieren²⁰⁷. Bisher sind beim Menschen fünf natriuretische Peptide beschrieben: das Atrial Natriuretic Peptide (ANP), das Brain oder B-Type Natriuretic Peptide (BNP), das C-Type Natriuretic Peptide (CNP), das Urodilatin und zuletzt das Dendroaspis Natriuretic Peptide (DNP). Ventricular Natriuretic Peptide (VNP) wurde bisher bei Fischen zur Salz- und Wasserhomöostase beschrieben, insbesondere bei Aalen und Salmoniden

(Lachsfischen), die im Rahmen ihres Fortpflanzungszyklus zwischen Salz- und Süßwasserumgebung wechseln²⁴⁵.

ANP wird im Vorhofmyokard synthetisiert und in Granula gespeichert, es kann daher akut freigesetzt werden. Unter pathologischen Bedingungen kann ANP zusätzlich im Ventrikelmyokard gebildet werden. **BNP** wird physiologisch ebenfalls im Vorhof, unter pathologischen Bedingungen dagegen in großen Mengen im Ventrikelmyokard gebildet^{11,149}. Es wird größtenteils neu synthetisiert und ist daher eher bei chronischen Prozessen erhöht. Induktoren für die ANP-Freisetzung bzw. BNP-Synthese sind eine erhöhte Wandspannung, wie sie bei Druck- oder Volumenbelastung zu finden ist, und indirekte Faktoren wie Katecholamine, Endothelin 1 und Angiotensin II. ANP und BNP wirken am Herzen (durch Reduktion des Sympathikustonus und Hemmung der Proliferation), am Gefäßsystem (Vasodilatation, Minderung des Zellwachstums), an der Lunge (Bronchodilatation) und an der Niere (Steigerung der Diurese und Natriurese, Hemmung der Aldosteron und Renin Sekretion)^{53,242,245}. **CNP** wird dominierend im Gefäßendothel gebildet, wirkt direkt auf die glatte Gefäßmuskulatur und induziert eine Vasodilatation. Des Weiteren wird es als Neurotransmitter im Gehirn diskutiert²⁴⁵. Studien in der Humanmedizin^{15,101,128} beschreiben erhöhte Spiegel von CNP beziehungsweise NT-proCNP bei Patienten mit Sepsis, so dass spekuliert werden kann, dass CNP eine Rolle in der Pathogenese der Vasodilatation im Rahmen des septischen Schocks spielt. Ein aktuelles Abstract zeigte den erfolgreichen Einsatz von NT-proCNP in der Sepsis-Diagnostik beim Hund²⁰. Hier zeigten Hunde mit Sepsis signifikant höhere Werte als Patienten mit alleinigem SIRS sowie eine gesunde Kontrollgruppe.

Urodilatin entsteht aus dem gleichen Vorläufer wie ANP, wird aber im Tubulus der Niere gebildet und bewirkt lokal eine Diurese und Natriurese²⁴⁵.

Der Entstehungsort von **DNP** ist noch unklar, es wurde bisher im Gift der grünen Mamba beschrieben, und beim Menschen wurde eine erhöhte Konzentration von DNP – like peptides im Herzversagen nachgewiesen²⁴⁵.

Die Wirkung der natriuretischen Peptide wird über spezielle Rezeptoren (Natriuretic Peptide Rezeptor Typ A und Typ B) über den intrazellulären second messenger cGMP (Cyclisches GuanosinMonoPhosphat) vermittelt, ein weiterer Rezeptor (Typ C) dient dem Abbau der natriuretischen Peptide. Bisher nur beim Aal ist ein zusätzlicher Rezeptor Typ D beschrieben, dessen Funktion noch unklar ist. Generell besitzt ANP im Vergleich zu BNP eine höhere Affinität zu allen drei Rezeptortypen, das könnte die beim Menschen beschriebene kürzere Halbwertszeit von ANP (3 Minuten) im Vergleich zu BNP (13-20 Minuten) erklären. CNP wirkt hauptsächlich über Rezeptor Typ B, für den es die höchste Affinität besitzt²⁴⁵.

Der Syntheseweg der meisten natriuretischen Peptide verläuft ähnlich und wird im Folgenden für BNP exemplarisch beschrieben. Nach einem Stimulus (s.o.) kommt es in den Myozyten des Ventrikels zur gesteigerten Synthese des Vorläufers Prae-proBNP, aus diesem wird proBNP abgespalten. ProBNP wird durch zwei verschiedene Proteasen sowohl im Myokard (Protease: Corin) als auch im Serum und Gewebe (Protease: Furin) in das biologisch aktive BNP und das biologische inaktive NT(=N-terminale)-proBNP aufgespalten²⁴⁵, beide zirkulieren danach zu gleichen Teilen in der Blutbahn. Hier besteht ein Unterschied zur ANP-Synthese, da NT-proANP in weitere biologisch aktive Anteile gespalten wird²⁴⁷. Während die Elimination von BNP über die Niere, über den natriuretischen Peptidrezeptor (Typ C) und über gewebeständige Enzyme (Neutrale Endopeptidasen) verläuft, wird NT-proBNP hauptsächlich renal eliminiert^{176,245}. Dadurch erklärt sich die längere Plasmahalbwertszeit von NT-proBNP und damit auch die höheren Plasmaspiegel, dies führt aber andererseits zu erhöhten NT-proBNP-Werten bei eingeschränkter Nierenfunktion^{191,200}. Während beim Menschen die Plasma-Halbwertszeit von BNP mit 13 bis 20 Minuten angegeben wird¹⁵⁴, wurde für NT-proBNP zunächst eine Halbwertszeit von 70 bis 120 Minuten beschrieben¹⁷⁶, eine neuere Arbeit geht von einer Halbwertszeit von etwa 25 Minuten aus¹³⁰. Die Halbwertszeit von BNP beim Hund ist mit etwa 90 Sekunden deutlich kürzer als beim Menschen²³⁵, die von NT-proBNP ist unbekannt, es ist aber anzunehmen, dass sie entsprechend der Humanmedizin länger ist als die von BNP.

Erstaunlich ist die Tatsache, dass zum einen bei Patienten im kongestiven Herzversagen die höchsten Werte der natriuretischen Peptide gemessen werden, zum anderen eine Therapie mit rekombinantem humanen BNP (Nesiritide) in solchen Fällen hilfreich sein kann¹¹⁸. Man sollte eigentlich erwarten, dass alle natriuretischen Peptid-Rezeptoren bereits besetzt sind. Bei Hunden mit Mitralklappeninsuffizienz konnten mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung ein deutlicher Anstieg von NT-proBNP nachgewiesen werden, zum gleichen Zeitpunkt erfolgte auch eine Messung von cyclischem Guanosin Monophosphat (cGMP), dem second messenger der natriuretischen Peptide¹⁶⁴. Dieser stieg mit zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz ebenfalls an, allerdings nicht in dem Ausmaß der NT-proBNP-Werte, so dass der Quotient cGMP/NT-proBNP mit zunehmender Herzinsuffizienz abnahm. Die Autoren diskutieren eine Resistenz gegenüber den natriuretischen Peptiden, allerdings würde das nicht die Effektivität einer Therapie mit rekombinantem BNP in der Behandlung des kongestiven Herzversagens erklären, möglicherweise ist die Wirkung der natriuretischen Peptide in Stadien fortgeschrittener Herzinsuffizienz vermindert. Eine andere Erklärung ist ein vermehrtes Zirkulieren von proBNP, dem geringgradig aktiven Vorläufer von BNP, welches von den Testsystemen ebenfalls als BNP gemessen wird¹⁴⁰. Dies kann zum Beispiel durch eine verminderte Aktivität der Protease Corin verursacht sein, welche in der myokardialen Zellmembran sitzt und für die Spaltung von proBNP in BNP und NT-proBNP zuständig ist⁴¹. Eine weitere Ursache für die inadäquate Wirksamkeit der körpereigenen natriuretischen Peptide kann durch eine geringe Veränderung der Moleküle bedingt sein. Durch Abspaltung von 2 Aminosäuren am N-terminalen Ende von BNP (BNP1-32) durch Serumproteasen wird dieses zu einer geringgradig veränderten Form (BNP3-32) mit deutlich reduzierter biologischer Wirksamkeit²². Verschiedene BNP-Spaltprodukte wurden beim Menschen mit Herzversagen bereits nachgewiesen¹⁷². Insgesamt zeigen diese neuen Erkenntnisse, dass vieles über die natriuretischen Peptide in der Pathophysiologie des Herzversagens zum aktuellen Zeitpunkt noch unbekannt ist.

Da die vorliegende Arbeit NT-pro BNP genutzt hat wird im folgenden Kapitel nicht über andere Natriuretische Peptide berichtet.

2.4.3.2 Einsatz von BNP/NT-proBNP in der Tiermedizin

2.4.3.2.1 Einsatz in der Diagnostik

In der Tiermedizin wurde zunächst BNP und später dominierend NT-proBNP bei kardialen Erkrankungen mit verschiedenen Indikationen eingesetzt. Mögliches Einsatzgebiet ist das **Screening von Kardiomyopathien**. Eine erste Arbeit setzte einen BNP-Radio Immuno Assay (RIA) beim Golden Retriever mit vererbter Muskel-Dystrophie-Kardiomyopathie in der okkulten Phase ein⁴³. Im Verlauf dieser Erkrankung kommt es zum Ersatz von Muskelgewebe durch Bindegewebe, dies führt am Herzen zu linksventrikulärer Dilatation und systolischer Dysfunktion. Hierbei konnten bei Hunden im okkulten Stadium der Erkrankung, d.h. bei Tieren mit im konventionellem Ultraschall exklusive Gewebedoppler physiologischen Befunden signifikant höhere BNP-Werte gefunden werden, als bei gesunden Golden Retrievern. Allerdings lag die Sensitivität mit 57 % für den vorgeschlagenen Cut-Off-Wert niedrig, und war bei Tieren unter 12 Monaten noch geringer (42 %). Bei Boxern mit okkulten Form der Arrhythmogenen Rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC), also einer vermehrten Anzahl von ventrikulären Extrasystolen im Holter-EKG (> 1000/24Stunden) ohne morphologische Veränderungen in der Echokardiographie fanden sich keine unterschiedlichen BNP-Werte im Vergleich zu gesunden Boxern und gesunden Kontroll-Hunden anderer Rassen¹⁶. Oyama zeigte dagegen bei Hunden mit okkulter Dilatativer Kardiomyopathie signifikant höhere BNP-Werte als bei gesunden Tieren¹⁸¹. Im Vergleich zu ANP und Troponin I wurde in dieser Arbeit BNP als geeignet empfunden, als Screening-Parameter bei Hunden mit okkulten Kardiomyopathie eingesetzt zu werden. Der Unterschied zu der Studie an den Boxern und auch an den Golden Retrievern liegt hier darin, dass viele der betroffenen Hunde auch bereits morphologische Veränderungen (linksventrikuläre Erweiterung) aufwiesen. Dies kann die erhöhten BNP-Werte durch bereits offensichtlich erhöhten Wandstress erklären. 2 weitere Studien zum Einsatz von NT-proBNP beim Dobermann mit okkulten Kardiomyopathie wurden 2009 auf dem

ACVIM-Kongress vorgestellt^{166,252}. Beide beschreiben den Parameter lediglich als Zusatzdiagnostikum zusammen mit Holter-EKG und Echokardiographie.

Ein großes Interesse bestand in der Nutzung der natriuretischen Peptide zur **Unterscheidung kardialer versus respiratorischer Ursachen für Dyspnoe**. Die Eignung von BNP¹⁵⁵ und NT-proBNP¹¹⁹ war in der Humanmedizin bereits in großen Studien eindrücklich demonstriert worden und wird in dieser Indikation von den aktuellen Guidelines der American Heart Association als Zusatzdiagnostikum beschrieben¹¹⁶. Erste Arbeiten in der Tiermedizin nutzten einen hundespezifischen RIA¹⁸⁹ oder ELISA⁵⁹ zur BNP-Bestimmung bei Hunden mit Dyspnoe. Hierbei konnten Hunde mit kongestivem Herzversagen von Hunden mit respiratorischen Erkrankungen gut differenziert werden, es zeigten sich jedoch Überlappungen zwischen den einzelnen Gruppen. In einer dieser Studien wurden mehrere Biomarker verglichen, hier zeigte sich NT-proANP gegenüber BNP und Endothelin überlegen¹⁸⁹. Die Studien in den folgenden Jahren nutzten NT-proBNP, gemessen mittels spezies-spezifischen ELISA zur Differenzierung von Hunden und Katzen mit Dyspnoe. Beim Hund wurden insgesamt 3 Studien und ein Abstract zum Einsatz von NT-proBNP bei Patienten mit Dyspnoe veröffentlicht^{27,79,178,254}. Eine Eignung des Parameters in dieser Indikation war möglich, allerdings unterscheiden sich diese Studien deutlich bezüglich ihrer vorgeschlagenen Cut-off-Werte. Während in den ersten europäischen Studien Cut-Off-Werte von 210²⁷ und 520 pmol/l²⁵⁴ angegeben werden, liegen diese in den amerikanischen Studien mit 1158¹⁷⁸ und 1400 pmol/l⁷⁹ deutlich höher. Eine mögliche Erklärung dafür ist die unterschiedliche Lagerung, in den amerikanischen Arbeiten wurden die Proben innerhalb von 60 Minuten eingefroren und gefroren⁷⁹ oder gekühlt¹⁷⁸ versendet, in der Studie von Boswood²⁷ war das Probenhandling uneinheitlich und beinhaltete auch ungekühlte Proben, im Abstract von Wess²⁵⁴ ist die Probenverarbeitung nicht angegeben.

Großes Interesse bestand in verschiedenen Arbeiten zu BNP und NT-proBNP, inwieweit diese Parameter bei bestehender Herzerkrankung zwischen verschiedenen **Schweregraden der Herzinsuffizienz** unterscheiden können. Die meist verwendete

Einteilung ist dabei die des International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC)¹¹⁷, die radiologische und echokardiographische Veränderungen mit einbezieht.

Ia	Asymptomatische Herzerkrankung ohne Folgeerscheinungen
Ib	Asymptomatische Herzerkrankung, radiologische oder echokardiographische Veränderungen
II	Milde Symptome bei Belastung und in Ruhe
IIIa	Schwere Symptome, kongestives Herzversagen, ambulantes Management möglich
IIIb	Schwere Symptome, kongestives Herzversagen, stationäre Betreuung erforderlich

BNP^{10,59,98,151} und NT-proBNP^{42,64,177,187,230,232} wurde in zahlreichen Studien beim Hund zur Schweregradeinteilung einer bestehenden Herzinsuffizienz eingesetzt. Die Mehrzahl der bisherigen Studien untersuchte Hunde mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz, nur in eine Arbeit gingen wenige Tiere mit DCM ein¹⁷⁷. Hunde im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (ISACHC II und III) besitzen deutlich höhere Werte im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren^{177,187,230,232}, allerdings sind dies die Tiere, die für den Besitzer bereits auffällig sind. Eine signifikante Zunahme der NT-proBNP-Werte in ISACHC Klasse III im Vergleich zu Klasse II war in einigen, aber nicht in allen Arbeiten nachweisbar^{187,214,230}. TAKEMURA et al.²³⁰ konnten nachweisen, dass Hunde in ISACHC Ia im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren noch keine signifikante Erhöhung von NT-proBNP aufweisen. Ähnliches ergibt sich auch aus den Untersuchungen von TARNOW et al.²³². Hier wurden Cavalier King Charles Spaniel mit Mitralklappeninsuffizienz ohne klinische Auffälligkeiten mit gesunden Kontrolltieren verschiedener Rassen verglichen, und lediglich in der Gruppe der Tiere mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz und echokardiographisch nachweisbaren Folgeerscheinungen (Erweiterung des linken Vorhofs und des diastolischen Ventrikeldurchmessers) konnten signifikant höhere NT-proBNP-Werte als bei gesunden Tieren nachgewiesen werden. In einer gemischten Population aus Hunden mit Mitralklappeninsuffizienz oder Dilatativer Kardiomyopathie haben Tiere in ISACHC I signifikant höhere NT-proBNP-Werte als eine gesunde Kontrollgruppe¹⁷⁷, Tiere in ISACHC Ib zeigen höhere Werte als die in ISACHC Ia. Eine Unterscheidung

von gesunden Hunden und Hunden in ISACHC Ia wurde nicht untersucht. Verwendet man den in dieser Arbeit vorgeschlagenen Cut-Off-Wert von 445 pmol/l zur Diagnose des Vorliegens einer Herzerkrankung (Sensitivität 83 %), führt dies vor allem in der Patientengruppe der ISACHC I zu einigen falsch negativen Resultaten. In einer Studie zu Hunden mit asymptomatischer Mitralklappeninsuffizienz fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Hunden sowohl aus Stadium ISACHC Ia als auch Ib im Vergleich mit gesunden Tieren⁴². Eine Untergruppe aus Tieren der ISACHC Klasse Ia mit einem mittels Proximal Isovelocity Surface Area (PISA) - Methode gemessenen Regurgitationsjet $\leq 30\%$ zeigte zur gesunden Kontrollgruppe vergleichbare NT-proBNP-Werte. Betrachtet man all diese Studien, so lässt sich vermuten, dass Tiere mit Herzerkrankungen ohne hämodynamische Relevanz NT-proBNP-Werte im Referenzbereich aufweisen, und Tiere ab einem Stadium ISACHC Ib wahrscheinlich zu detektieren sind.

Ein wichtiger Aspekt, zu dem BNP und NT-proBNP in der Humanmedizin auch oft genutzt werden, ist die **Abschätzung der Prognose** bei bestehender bekannter Herzerkrankung. Hier geht es um das Risiko der Dekompensation und Hospitalisation und des Todes aufgrund der Herzerkrankung. In der Tiermedizin wurde NT-proBNP dazu bisher in drei Studien bei Hunden mit Mitralklappeninsuffizienz eingesetzt^{42,165,214}. Eine Arbeit untersuchte dabei Hunde mit Mitralklappeninsuffizienz unterschiedlichen Schweregrades in einer relativ langen Follow-up-Periode (z.T. > 2 Jahre)¹⁶⁵. Ein Anstieg des Index des linksventrikulären diastolischen Durchmessers um 0,1 sowie des NT-proBNP um 100 pmol/l erhöhten das Risiko der Gesamtmortalität um 20 % beziehungsweise 7 %, und dies waren die einzigen Parameter mit einem Einfluss auf die Gesamtmortalität in einer multivariaten Analyse. Tiere mit einem NT-proBNP-Wert über 738,5 pmol/l hatten eine mediane Überlebenszeit von 351 Tagen, lag der Index des diastolischen Ventrikeldurchmessers zusätzlich über 1,79 von nur 280 Tagen. Nachteil an dieser Studie ist, dass unabhängige Einflussfaktoren sich nur auf die Gesamtmortalität bezogen und nicht auf ein Versterben im Zusammenhang mit der Herzerkrankung,

da nur etwas mehr als die Hälfte der verstorbenen Tiere im direkten Zusammenhang mit der Herzerkrankung verstorben war. Bei Hunden mit asymptomatischer Mitralklappeninsuffizienz (ISACHC Klasse Ia und b) ergab sich ein Cut-Off-Wert von 466 pmol/l mit mäßiger Sensitivität (80 %) und Spezifität (76 %) für eine kardiale Dekompensation innerhalb der nächsten 12 Monate⁴². Bei Hunden mit symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz (ISACHC Klasse II und III) zeigte sich ein Cut-Off-Wert von 1500 pmol/l mit ähnlicher Sensitivität und Spezifität (80 % bzw. 73 %) für Versterben oder Euthanasie infolge der Dekompensation der Herzerkrankung innerhalb der nächsten 6 Monate²¹⁴. Der prognostische Wert konnte bei den symptomatischen Hunden noch durch eine gezielte Unterscheidung innerhalb der beiden ISACHC-Klassen II und III verbessert werden. So zeigten Hunde in ISACHC III mit einem NT-proBNP-Wert > 2700 pmol/l einen positiven prädiktiven Wert von 90 % für eine kardial bedingte Mortalität und damit ein hohes Risiko für eine Dekompensation innerhalb der nächsten 6 Monate, während Tiere in ISACHC-Klasse II und einem NT-proBNP-Wert < 1265 pmol/l einen negativen prädiktiven Wert von 92 % bezüglich ihrer kardialen Mortalität, und damit ein recht geringes Risiko für eine kardiale Dekompensation aufwiesen. Nur in einer dieser Studien erfolgte eine NT-proBNP-Verlaufskontrolle, und das auch nur bei wenigen Patienten, aus der Gruppe der Überlebenden, hier waren die Werte etwas höher als bei Erstvorstellung, allerdings ohne statistische Signifikanz, auch lag kein weiterer klinischer Verlauf der Patienten vor²¹⁴. Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass insbesondere die BNP-Werte kurz vor der Entlassung bei Patienten im kongestiven Herzversagen von großer Bedeutung zur Risikoabschätzung einer erneuten Dekompensation und Hospitalisation sind¹⁴⁷, solche Auswertungen liegen für den Hund bisher nicht vor.

2.4.3.2.2 Korrelation zu anderen kardialen Parametern

Ein weiteres Forschungsobjekt ist die Korrelation zwischen BNP/NT-proBNP zu klinischen, radiologischen und echokardiographischen Parametern. Eine Zunahme von NT-proBNP mit zunehmender Lautstärke des Herzgeräuschs wird in 2 Studien

beschrieben^{177,230}, dies ist nicht überraschend, da es sich bei den Patienten dominierend um Patienten um Hunde mit Mitralklappeninsuffizienz handelt, bei denen der Schweregrad der Erkrankung mit der Lautstärke des Herzgeräuschs positiv korreliert⁹⁹. Eine positive Korrelation von NT-proBNP zum Vertebral Heart Size (VHS), einer wichtigen radiologischen Beurteilung der Herzgröße wurde bereits in mehreren Arbeiten gefunden^{177,178,230}, in einem weiteren Abstract zur Untersuchung von Hunden mit Mitralklappeninsuffizienz in ISACHC Klasse I und in einer Arbeit zum Einsatz von NT-proBNP als Diagnostikum in der Aufarbeitung von Hunden mit Dyspnoe zeigte sich allerdings kein Zusammenhang von radiologischer Herzgröße und NT-proBNP^{64,79}. Bei den echokardiographischen Parametern findet sich häufig eine Korrelation zwischen NT-proBNP und dem Verhältnis des Durchmesser von linkem Vorhof zu Aorta^{42,177,178,187,230,232}, oft ist in den Studien nicht angegeben, ob es sich dabei um Messungen aus B-Bild oder M-Mode handelt. Eine Arbeit zeigte zwar eine Korrelation im B-Bild, nicht aber im M-Mode⁶⁴. Eine weitere Arbeit fand ebenfalls keine Korrelation zwischen NT-proBNP und dem Verhältnis von im M-Mode gemessenen linkem Vorhof zu Aorta⁷⁹. In diese letzten beiden Studien gingen allerdings jeweils nur Patientenpopulationen mit wenig unterschiedlichen Vorhofdimensionen ein, in die erste Arbeit nur Tiere in ISACHC Klasse I, mit eher kleinem linken Vorhof, und in die zweite Arbeit Tiere mit Dyspnoe, also kardial erkrankte Patienten mit eher großem linken Vorhof. Lediglich schwache Korrelationen ergeben sich in einigen Arbeiten zwischen NT-proBNP und Messungen der Ventrikelgröße wie dem enddiastolischen Volumen, gemessen mit Hilfe der Scheibchen-Summationsmethode⁴², des enddiastolischen und endsystolischen Ventrikeldurchmessers im Verhältnis zur Aorta¹⁷⁷, dem Index des systolischen linksventrikulären Durchmessers¹⁷⁸ oder dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser⁷⁹. Diese mäßigen Korrelationen sind erstaunlich, da doch eine Zunahme des Ventrikeldurchmessers eine Zunahme des Wandstress und damit eine vermehrte BNP-Synthese induzieren sollte. Eine weitere Möglichkeit zur Einschätzung des Wandstress ist die relative Wanddicke (Relative Wall Thickness = RWT), der Quotient aus der Summe von Septum und Hinterwandstärke durch den linksventrikulären Ventrikeldurchmesser in der Diastole. Bei Hunden mit PDA, bei denen eine NT-proBNP-Messung vor und nach Verschluss durchgeführt wurde,

konnte eine negative Korrelation von NT-proBNP zur RWT gefunden werden⁸. Eine Experimentalstudie untersuchte die hämodynamischen und echokardiographischen Veränderungen bei Hunden mit chirurgisch herbeigeführter Aortenstenose, hierbei konnten linksventrikulärer enddiastolischer Druck, die Septumdicke in der Diastole und die RWT in einer stufenweisen Regressionsanalyse den NT-proBNP-Wert vorhersagen¹¹². Der linksventrikuläre enddiastolische Druck korrelierte in dieser Arbeit zur Druckbelastung wie auch in einer weiteren experimentellen Arbeit zur Volumenüberladung mit NT-proBNP¹¹¹. In dieser Arbeit handelte es sich um eine kurzfristige Volumenüberladung mit 90-100 ml/kg Körpergewicht über eine Stunde. Zusätzlich zum enddiastolischen Ventrikeldruck korrelierte NT-proBNP hier auch zum linksventrikulären Druck in der Systole.

2.4.3.2.3 Einsatz in der Therapiekontrolle

Beim Menschen werden BNP und NT-proBNP bereits in Verlaufs- und **Therapiekontrollen** eingesetzt und auch zur Therapieanpassung verwendet. Die Resultate dieser Studien sind allerdings unterschiedlich²², so dass eine Therapieänderung aufgrund der Level von BNP und NT-proBNP aktuell nicht empfohlen wird¹¹⁶. Die Interpretation ist deshalb auch schwierig, da manche Medikamente, wie zum Beispiel Beta-Blocker initial zu einem Anstieg der BNP/NT-proBNP-Spiegel führen können⁵⁵. In der Veterinärmedizin beschreiben bisher nur wenige Studien einen BNP/NT-proBNP-Verlauf unter Therapie. Zum einen wurden Hunde in zwei Studien, die in einem späteren Kapitel vorgestellt werden, vor und nach chirurgischer oder interventioneller Therapie eines PDA untersucht. Zum anderen wurde in einer placebo-kontrollierten Studie Pimobendan zur Therapie postkapillärer pulmonaler Hypertension eingesetzt¹². Unter der Therapie mit Pimobendan kam es zur Reduktion der pulmonalen Hypertension und gleichzeitig zu einem Abfall von NT-proBNP allerdings ohne signifikante Unterschiede zu den initialen Werten. Signifikant niedrigere NT-proBNP-Werte konnten zwischen den Patienten in der kurzfristigen Behandlung (über 14 Tage) mit Pimobendan im

Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Gruppe gefunden werden. Es gab weder einen NT-proBNP-Zielwert, noch wurde die Therapie oder die Dosierung von Pimobendan aufgrund des NT-proBNP-Wertes geändert.

2.4.3.2.4 Extrakardiale Einflussfaktoren

Neben den aufgeführten kardialen Grunderkrankungen gibt es **extrakardiale Auslöser einer vermehrten BNP-Synthese**. Dazu zählt die bereits beschriebene pulmonale Hypertension. Erhöhte BNP-Werte wurden beim Menschen auch im Zusammenhang mit rechtsventrikulärer Dysfunktion und bei Lungenembolien beschrieben^{7,257}. Beim Hund wurden neben der oben aufgeführten Arbeit¹² eine BNP/NT-proBNP-Erhöhung bei pulmonaler Hypertension schon mehrfach beschrieben. In zwei Arbeiten zum Einsatz von BNP beziehungsweise NT-proBNP bei Hunden mit Dyspnoe fanden sich erhöhte Werte bei Tieren mit pulmonaler Hypertension^{59,178}. Zwei weitere Arbeiten zur NT-proBNP-Bestimmung bei Hunden mit pulmonaler Hypertension und unterschiedlichen Grunderkrankungen wurden auf dem ACVIM-Kongress 2009 vorgestellt^{76,120}. Beide demonstrierten eine signifikante Korrelation zwischen systolischem Pulmonalarteriendruck und NT-proBNP.

Eine Blutdruckerhöhung kann zu erhöhter Nachlast und damit zu erhöhtem endsystolischen Wandstress führen. Dass dies eine vermehrte BNP-Synthese auslösen kann, ist beim Menschen²⁴¹ und bei der Katze^{133,134} bekannt, jedoch bisher beim Hund nicht beschrieben.

Ähnlich wie bei den Troponinen kommt es bei humanmedizinischen Sepsis-Patienten zur Erhöhung von BNP/NT-proBNP vergleichbar zu Werten im kongestiven Herzversagen¹⁹⁴. Ursache dafür kann eine septische Myokarddysfunktion sein, erhöhte BNP-Werte werden aber ohne schwere kardiale Depression beschrieben¹⁵², eine vermehrte durch proinflammatorische Zytokine getriggerte BNP-Synthese wird spekuliert. Es ist anzunehmen, dass dies beim Tier ähnlich abläuft, weshalb die Interpretation von BNP/NT-proBNP bei Patienten mit Sepsis erschwert sein kann. In

der Tiermedizin existiert bisher nur eine einzige Arbeit zur BNP-Bestimmung bei Hunden mit diversen systemischen Erkrankungen und BNP-Erhöhungen. Hier wurden Tiere untersucht ohne respiratorische oder kardiale Grunderkrankung, dominierend Patienten mit neurologischer Symptomatik oder nach Trauma, im Vergleich dazu Patienten mit kongestivem Herzversagen, asymptomatischer Herzerkrankung und gesunde Tiere. BNP wurde mittels einem bereits beschriebenen hundespezifischen ELISA gemessen⁵⁹. Hohe BNP-Werte, vergleichbar zu denen bei Tieren mit kongestivem Herzversagen, kamen hier sowohl bei Hunden mit systemischen Erkrankungen, asymptomatischer Herzerkrankung als auch bei gesunden Hunden vor. Es erfolgte keine routinemäßige echokardiographische Untersuchung aller Hunde, und auch keine Unterteilung in Patienten mit und ohne Sepsis bei den Tieren mit systemischen Erkrankungen, so dass es schwierig ist anhand dieser Arbeit Rückschlüsse auf die Ursache der BNP-Erhöhung bei Hunden ohne kongestives Herzversagen zu ziehen.

Niedrige BNP/NT-proBNP-Werte finden sich dagegen bei Patienten mit Perikarderguss. Dies wurde bisher auch in einer Arbeit bei Hunden mit Dyspnoe kardial und nicht-kardialer Genese beschrieben⁵⁹. Beim Menschen ist diese Tatsache bekannt, dass Perikarderkrankungen, da sie offensichtlich keinen direkten Wandstress auslösen, keine BNP-Erhöhungen zeigen, und dies war in einer Studie dazu geeignet, restriktive Kardiomyopathien von restriktiven Perikarditiden durch BNP-Bestimmung zu differenzieren¹³⁹.

2.5 Kardialer Biomarker bei kongenitalen Herzerkrankungen

2.5.1 Kardiale Biomarker beim PDA in der Humanmedizin

In der Humanmedizin werden sowohl BNP als auch NT-proBNP häufig zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz eines offenen Ductus arteriosus des Frühgeborenen eingesetzt.

Physiologisch kann beim Menschen ein offener Ductus beim Neonaten bis zum 3. Lebenstag vorkommen. Gefürchtete Folgeerscheinungen des PDA beim Frühgeborenen sind neben einer Hyperperfusion der Lunge und der damit verbundenen eingeschränkten respiratorischen Funktion ein verminderter vor allem diastolischer System-Blutfluss und damit eine Hypoperfusion verschiedener Organsysteme, z.B. Zentralnervensystem, Niere, Magen-Darmtrakt. Ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines großen PDA sowie dem Auftreten von intraventrikulärer Hirnblutung, renaler Dysfunktion und nekrotisierender Enterocolitis wird spekuliert¹²⁷.

Der hämodynamisch bedeutsame PDA ist klinisch schwer zu detektieren, und echokardiographische Veränderungen gehen der Dekompensation häufig voraus^{6,221}. Einheitliche Kriterien zur Entscheidung, wann ein PDA klinisch relevant werden kann, gibt es nicht. Als hinweisende Veränderungen im Ultraschall werden zum Beispiel ein Ductusdurchmesser $> 1,4 - 1,6$ mm im Farb-Doppler, eine linksatriale Erweiterung (Verhältnis Linkes Atrium zu Aorta im M-Mode: $1,3 - 1,5 : 1$) und ein diastolischer Rückwärtsfluss in der Aorta descendens angegeben²²¹. Diese Diagnostik ist jedoch schwierig und kann dadurch nur von erfahrenem Personal durchgeführt werden.

BNP/NT-proBNP wurden daher in mehreren Arbeiten zur Frühdiagnostik eines hämodynamisch signifikanten PDA eingesetzt^{44,51,77,108,190}. Zu beachten ist dabei der physiologische Verlauf der BNP/NT-proBNP-Spiegel beim Neugeborenen in den ersten Lebenstagen. Unmittelbar nach der Geburt steigen die BNP-Werte in den ersten Lebenstagen deutlich an, vermutete Ursachen sind die veränderten

Kreislaufverhältnisse, der Beitrag der natriuretischen Peptidhormone am Flüssigkeitsverlust innerhalb der ersten Lebenswoche, sowie der Wegfall der Clearance der natriuretischen Peptide durch die Plazenta³⁸. Ein deutlicher Abfall der BNP-Werte wird physiologisch bereits am Ende der ersten Lebenswoche beobachtet^{68,131}. Innerhalb des ersten Lebensmonats sinken die BNP-Werte weiter ab¹⁵⁶, um dann erst wieder im Verlauf der Pubertät anzusteigen³⁸. Signifikant höhere BNP/NT-proBNP-Werte bei Neonaten mit hämodynamisch bedeutsamem PDA werden im Alter von 48 Stunden (Tag 3) nachgewiesen^{44,51,77,108,190}. Einen einheitlichen Cut-Off-Wert aus den Studien zu finden, ist nicht möglich, da sowohl BNP als auch NT-proBNP gemessen, als auch unterschiedliche Tests und unterschiedliches Probenmaterial verwendet wurden. An Tag 10 wiesen Frühgeborene mit PDA ähnliche NT-proBNP-Werte wie Frühgeborene mit Sepsis auf⁷⁷. Eine Therapie des PDA beim Frühgeborenen besteht meistens in einer medikamentellen Therapie mit Indomethacin oder auch Ibuprofen¹²⁷. Im weiteren Verlauf zeigt sich nach erfolgreicher medikamenteller oder chirurgischer Therapie ein signifikantes Abfallen von BNP und NT-proBNP^{44,51,77,108,190}. Eine Studie zeigte außerdem signifikant höhere initiale BNP-Werte bei Frühgeborenen mit PDA, bei denen eine anschließend medikamentelle Therapie mit Indomethacin nicht erfolgreich war¹¹³. In einer weiteren Studie konnte mit Hilfe eines Zielwerts von BNP die Indomethacin-Dosis bei Frühgeborenen im Vergleich zum Standardprotokoll erfolgreich reduziert werden¹³. Die BNP-Werte zeigten in den verschiedenen Studien Korrelationen zu echokardiographischen Parametern, wie Ductusgröße^{51,113}, Verhältnis von linkem Vorhof zu Aorta^{44,51,113}, linksventrikulärem end-diastolischen Durchmesser¹¹³ und der diastolischen Flussgeschwindigkeit in der linken Pulmonalarterie⁴⁴.

Bei älteren Kindern mit PDA konnten ebenfalls erhöhte BNP- und NT-proBNP-Werte festgestellt werden^{65,131}. Eine Arbeit fand eine deutliche Korrelation zwischen BNP und dem Verhältnis des pulmonalen zum systemischen Blutfluss (Shuntquotient Q_p/Q_s) sowie zwischen BNP und dem linksventrikulären enddiastolischen

Volumen¹³¹. Eine Langzeit-Follow-up-Studie untersuchte den Verlauf von NT-proBNP nach interventionellem Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus bei Kindern⁶⁵. Hier korrelierte NT-proBNP mit einem Index des linksventrikulären diastolischen Durchmessers (Z-score) und dem zur Körperoberfläche korrigierten linksventrikulären diastolischen Volumen in der Echokardiographie, aber nicht mit der angiographisch bestimmten PDA-Engstelle. Einen Tag nach Verschluss kam es zunächst zum Ansteigen von NT-proBNP, vermutet wurde dies als Folge der Anästhesie und der Volumenbelastung durch Infusion und Kontrastmittel während des Eingriffs. 6 Monate nach erfolgreichem PDA-Verschluss zeigte sich jedoch eine Normalisierung von NT-proBNP und Echokardiographie-Parametern im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Neben den natriuretischen Peptiden konnten auch erhöhte Troponin T-Werte bei Frühgeborenen mit PDA nachgewiesen werden^{66,67}. Ursache dafür ist möglicherweise eine reduzierte Myokardperfusion durch den tiefen diastolischen Systemdruck, der insbesondere für die Koronardurchblutung essentiell ist¹⁶⁰. Die Troponin T-Werte korrelierten schwach mit Ductusdurchmesser, Verhältnis von linkem Vorhof zu Aorta und diastolischer Aortenflussgeschwindigkeit und fielen nach erfolgreicher Therapie des PDA innerhalb weniger Tage wieder ab⁶⁷. Eine andere Studie mit geringerer Fallzahl konnte dagegen keine höheren Troponin T-Werte bei Frühgeborenen mit PDA im Vergleich zu Frühgeborenen ohne PDA nachweisen²⁴⁰.

In einer Studie wurde die Kombination von NT-proBNP und Troponin T zur Risiko-Abschätzung von Komplikationen bei Frühgeborenen mit hämodynamisch signifikantem PDA eingesetzt⁶⁶. Neonaten, die im weiteren Verlauf schwere intraventrikuläre Hirnblutungen entwickelten oder verstarben, wiesen im Alter von 48 Stunden sowohl signifikant höhere NT-proBNP- und als auch Troponin T-Werte auf, als Neonaten mit geringeren Komplikationen und vergleichbaren echokardiographischen Veränderungen.

2.5.2 Biomarker beim Hund mit kongenitalen Herzerkrankungen

Es existieren bisher wenige Arbeiten zum Einsatz kardialer Biomarker bei Hunden mit verschiedenen kongenitalen Herzerkrankungen und nur vereinzelte Studien spezifisch zum PDA.

2.5.2.1 Biomarker beim Hund mit verschiedenen kongenitalen Herzerkrankungen

In einer Arbeit zu Troponin I, in die neben Hunden mit erworbenen Herzerkrankungen auch 15 Hunde mit verschiedenen kongenitalen Herzerkrankungen eingingen, zeigte diese Gruppe keine erhöhten Troponin I-Werte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe²²⁷. Nur 2 Hunde in dieser Gruppe hatten eine Aortenstenose, einer davon wies ein erhöhtes Troponin I auf. Ein Abstract beschrieb die Ergebnisse zur NT-proBNP-Untersuchungen bei verschiedenen kongenitalen Herzerkrankungen (Pulmonalstenose, Atrium-Septum-Defekt, PDA)¹⁹⁷. Generell waren die NT-proBNP-Werte bei Hunden mit kongenitalen Herzerkrankungen höher als bei der gesunden Kontrollgruppe, es gab jedoch auch Überlappungen, und nicht bei allen Patientengruppen war der Schweregrad der Ausprägung der Herzerkrankung angegeben.

In einer Arbeit zu Troponin I, in der gezielt Hunde mit **Subaortenstenose** (SAS) untersucht wurden, konnten bei diesen signifikant höhere Werte als bei gesunden Hunden nachgewiesen werden¹⁷⁹. Troponin I korrelierte hier mäßig dem Verhältnis von linkem Vorhof zu Aorta (LA/Ao M-Mode) und der diastolischen Septum- und Hinterwanddicke im Verhältnis zur Aorta.

In einem Abstract zu NT-proBNP bei der SAS korrelierte dieser Parameter mit der maximalen Flussgeschwindigkeit des linksventrikulären Ausflusstrakts⁷⁵. Patienten mit mittel- und hochgradiger SAS wiesen hier signifikant höhere NT-proBNP-Werte im Vergleich zu gesunden Hunden und Hunden mit geringgradiger SAS auf. Hunde mit geringgradiger Krankheitsausprägung konnten mit Hilfe von NT-proBNP nicht detektiert werden, so dass NT-proBNP als Screening-Parameter in

Zuchtprogrammen zum Ausschluss einer SAS nicht geeignet erscheint. In einem weiteren Abstract wurden BNP, ANP und Troponin I eingesetzt, um bei Hunden mit SAS das Risiko eines plötzlichen Herztods und der Entwicklung des kongestiven Herzversagens abzuschätzen¹⁸⁰. Hunde mit mittel- bis hochgradiger SAS wurden einem Belastungstest unterzogen, ANP, BNP und Troponin I wurden vor und nach Belastung bestimmt. Hunde, die während der Studienperiode verstarben, wiesen signifikant höhere Druckgradienten zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt und Aorta auf. Diese Tiere entwickelten, im Unterschied zu den Tieren, die zu Studienende noch am Leben waren, einen signifikanten BNP-Anstieg unter Belastung, und ihre BNP-Werte nach Belastung waren signifikant erhöht, im Vergleich zu den noch lebenden Patienten.

Bei Hunden mit **Pulmonalstenose** (PS) wurden in zwei Studien erhöhte Troponin I-Werte beschrieben^{199,218}. Eine Arbeit zur Untersuchung von C-reaktivem Protein und Troponin I bei Hunden mit PS vor und nach Ballon-Dilatation zeigte erhöhte Troponin I-Basalwerte bei 30% (7/23) der Tiere, diese initialen Troponin I-Werte korrelierten zudem positiv mit dem Druckgradienten über der Pulmonalklappe¹⁹⁹. Eine weitere Arbeit untersuchte die Entwicklung von Troponin I bei Patienten mit Katheterintervention. In diese Studie gingen auch 15 Hunde mit Pulmonalstenose ein, keiner dieser Patienten wies einen erhöhten Troponin I-Wert vor Ballondilatation auf²¹⁸. Beide Arbeiten zu Troponin I bei der Pulmonalstenose zeigten einen signifikanten Anstieg innerhalb von 24 Stunden nach der Ballon-Dilatation^{199,218}. Ein Abstract beschreibt NT-proBNP bei 6 Hunden mit PS vor und nach Ballondilatation⁹⁰. Diese Tiere wiesen im Mittelwert deutlich erhöhte NT-proBNP-Werte auf, einen Monat nach Ballondilatation zeigte sich kein Abfall der Werte.

2.5.2.2 Biomarker beim Hund mit PDA

2.5.2.2.1 Troponin I beim Hund mit PDA

Troponin I und BNP/NT-proBNP wurden bisher nur in wenigen Arbeiten bei Hunden mit persistierendem Ductus arteriosus (PDA) eingesetzt. In der bereits erwähnten Arbeit über den Troponin I-Verlauf im Rahmen eines interventionellen PDA-Verschlusses zeigten 15 Hunde mit PDA keine Erhöhung des basalen Troponin I-Wertes²¹⁸; nach transarterieller Coilembolisation stiegen die Troponin I-Werte nicht signifikant an. In einer anderen Studie zu Troponin I, die 10 Hunde einschloss, zeigten 8 der Tiere initial einen Troponin I-Wert im Referenzbereich³⁵, bei zwei zeigte sich eine geringgradige Erhöhung des Troponin I-Wertes, beide wiesen schwere Rhythmusstörungen im präoperativen EKG auf. Nach Verschluss des PDA konnten in dieser Studie bei 8 von 10 Hunden ein Anstieg des Troponin I innerhalb von 24-48 Stunden nachgewiesen werden, eine statistische Prüfung ist nicht angegeben. Ein Verschluss des PDA erfolgte hier mittels chirurgischer Ligatur in 7 von 10 Fällen, die restlichen Patienten wurden mittels Katheterintervention behandelt, ohne genauere Angabe, welche Art des Zugangs oder welches Verschlusssystem gewählt wurde.

2.5.2.2.2 BNP/NT-proBNP beim Hund mit PDA

BNP sowie NT-proBNP wurden bisher in drei Arbeiten beim Hund mit PDA beschrieben. Eine frühe Arbeit beschrieb den Verlauf von BNP und ANP bei drei Hunden, bei denen ein chirurgischer Verschluss des PDA durchgeführt wurde⁹. Echokardiographische Untersuchungen sowie BNP-Messungen mittels RIA wurden vor der Operation und am 3., 10. und 30. Tag nach dem Eingriff vorgenommen. Die BNP-Werte fielen zunächst bis Tag 3 ab, waren bis Tag 10 wieder angestiegen, bei einem der Patienten über den Initialwert hinaus, und waren zum Tag 30 wieder abgefallen. Höhere BNP-Werte und ein deutlicherer Abfall konnte hier bei den Patienten mit den ausgeprägteren Folgeerscheinungen des PDA dokumentiert

werden. Eine weitere Arbeit untersuchte den Verlauf von NT-proBNP bei 9 Hunden mit PDA-Verschluss⁸. Der Verschluss wurde in 8 von 9 Fällen chirurgisch herbeigeführt, bei einem Patienten wurde mittels Katheterintervention ein Amplatzer Canine Duct Occluder (ACDO) implantiert. NT-proBNP wurde vor Intervention und innerhalb von 10 - 47 Tagen nach Verschluss bestimmt. Die NT-proBNP-Werte zeigten einen signifikanten Abfall nach erfolgreichem Eingriff. Insgesamt konnte vor dem Eingriff eine signifikante positive Korrelation von NT-proBNP zur radiologischen Herzgröße (Vertebral Heart Size und Cardio Thoracic Ratio) sowie eine signifikante negative Korrelation zur Relative Wall Thickness, einem Maß für die exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels und Wandstress-Indikator, gefunden werden. Eine logistische Regression wies weiterhin die Korrelation von NT-proBNP zur Lautstärke des Herzgeräuschs und der ISACHC-Klasse nach. Ein weiteres aktuelles Abstract untersuchte den Verlauf von NT-proBNP bei 12 Hunden vor und einen Monat nach Verschluss des PDA mittels Katheterintervention⁹⁰. Hier zeigte sich zwar ein Trend zu niedrigeren NT-proBNP-Werten nach Verschluss, der deutlicher wurde, wenn Patienten mit einem Alter über 2 Jahren aus der Analyse genommen wurden, allerdings erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz trotz Normalisierung der echokardiographischen Messungen.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Patientenauswahl

28 Patienten aus Privatbesitz gingen in diese prospektive Studie ein. Im Zeitraum von Mai 2007 bis August 2008 wurden konsekutiv alle Hunde mit einem kontinuierlichen Herzgeräusch und einem mittels Farb-Dopplerechokardiographie gesicherten persistierenden Ductus arteriosus mit Links-Rechts-Shunt ausgewählt.

Patienten mit zusätzlichen kongenitalen Herzerkrankungen oder einer Änderung der kardialen Therapie innerhalb der letzten 24 Stunden vor Blutentnahme wurden ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurden Hunde mit einem Kreatinin-Wert oberhalb des Doppelten des laboreigenen Referenzbereiches (53 - 122 $\mu\text{mol/l}$).

Zur Kontrollwertbestimmung wurden in Zusammenarbeit mit einer privaten Tierklinik^a insgesamt 12 gesunde Hunde klinisch und echokardiographisch untersucht und eine NT-proBNP-Bestimmung durchgeführt.

3.1.1.1 Diagnostische Aufarbeitung und Gruppeneinteilung

Alle durchgeführten Maßnahmen waren Teil der Routine-Aufarbeitung der Patienten in Vorbereitung eines kathetergestützten PDA-Verschlusses.

^a Tierärztliche Klinik für Kleintiere am Kaiserberg, Duisburg

3.1.1.2 Anamnese

Anhand der Anamnese wurden die Tiere in die Stadien der New York Heart Association (NYHA) eingeteilt¹¹⁰. In Abwandlung der humanmedizinischen Klassifikation wurden dabei nur die vom Besitzer detektierbaren Symptome Erschöpfung (Leistungsschwäche) und Atemnot und nicht Rhythmusstörungen oder Angina pectoris ausgewertet.

Tabelle 3: Modifizierte NYHA Klassifikation

I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Atemnot
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Atemnot.
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Atemnot.
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Festliegend.

Die Symptome wurden in Leistungsschwäche, Tachypnoe/Dyspnoe und Husten unterteilt und gesondert aufgelistet.

3.1.1.3 Medikamentelle Vorbehandlung

Die aktuelle medikamentelle Therapie bei initialer Vorstellung wurde erfasst. Zwischen Röntgenaufnahme und Blutentnahme erfolgte keine Änderung der Medikation. Mögliche Therapieänderungen vor dem Ultraschall bzw. dem Kathetereingriff wurden notiert. Erfolgte eine Änderung der Therapie zwischen

Röntgen/Blutentnahme und Ultraschall, wurden die Echokardiographie-Befunde dieser Tiere nicht in die Auswertung miteinbezogen.

3.1.1.4 Klinische Untersuchung

Es wurde eine allgemeine und spezielle klinische Untersuchung durchgeführt. Erfasst wurden folgende Parameter:

- Herzfrequenz
- Lautstärke des kontinuierlichen Herzgeräuschs in Schweregrade von I - VI
- Vorhandensein einer Arrhythmie
- Atemfrequenz

Zeigte der Hund während der gesamten klinischen Untersuchung Hecheln, so wurde seine Atemfrequenz nicht für die statistische Auswertung erfasst.

3.1.1.5 Hausinterne Laboruntersuchungen

Es wurde eine Hämatologie sowie ein Chemieprofil angefertigt. Die Kreatininmessung diente als Ausschlusskriterium (s.o.).

3.1.1.6 Troponin I-Messung und NT-proBNP-Messung

2 ml Blut wurden aus einer peripheren Vene entnommen und in ein unbehandeltes Serumröhrchen überführt. Innerhalb von 30 Minuten wurde das Serum separiert, in zwei Portionen von mindestens 0,5 ml geteilt und bei –20°C Grad eingefroren. Der Versand zum Labor erfolgte in speziellen Kühlbehältern.

Der Troponin I-Nachweis erfolgte mittels Chemolumineszenz Immuno Assay (CLIA)^b in einem Großlabor^c. Dieser Test wurde bereits in Studien beim Hund publiziert^{173,213}. Folgende Angaben wurden durch das Labor^c gemacht: Eine untere Bestimmungsgrenze wurde mit 0,04 ng/ml angegeben. Werte darunter wurden mit 0,03 ng/ml in die statistische Berechnung einbezogen. Bei Proben mit niedrigen (0,095 ng/ml), mittleren (0,705 ng/ml) und hohen (27,0 ng/ml) Troponin I-Konzentrationen wurden Intra-Assay-Koeffizienten von 4,7-12,1, 1,5-5,0 und 1,4-3,2 % und Inter-Assay-Koeffizienten von 12,1, 4,3 und 3,4 % angegeben.

Die NT-proBNP-Messung erfolgte mit einem hundespezifischen Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)^d in einem anderen Einsendelabor^e. Dieser Test wurde 2008 erstmalig in einer Publikation vorgestellt²⁷. Eine untere Bestimmungsgrenze wurde dort mit 42 pmol/l angegeben. Bei Proben mit niedrigen (360 pmol/l), mittleren (667 pmol/l) und hohen (1744 pmol/l) NT-proBNP-Konzentrationen wurden Intra-Assay-Koeffizienten von 6,4, 8,4 und 7,1 % und Inter-Assay-Koeffizienten von 7,1, 8,6 und 8,2 % bestimmt.

Proben mit Werten über dem maximalen Messwert des Testkits (2613 pmol/l) wurde mit ein Wert von 2614 pmol/l für die statistische Auswertung zugeordnet.

^b ADVIA Centaur® TnI Ultra™, Siemens Diagnostics, Eschborn, Deutschland

^c Biocontrol, Ingelheim, Deutschland

^d Vetsign Canine Cardioscreen Nt-proBNP, Guildhay Ltd., Guildford, Großbritannien

^e IDEXX Labor, Ludwigsburg, Deutschland

3.1.1.7 Röntgen

Es wurden Röntgenaufnahmen des Thorax in 2 Ebenen angefertigt und digital gespeichert^f. Standardmäßig wurden rechts-anliegende latero-laterale sowie dorsoventrale Aufnahmen angefertigt. War eine dorsoventrale Aufnahme nicht möglich, wurde alternativ eine ventrodorsale Lagerung für die zweite Ebene vorgenommen.

Nach Beendigung der Patientenrequirierung wurden alle Röntgenaufnahmen im Batch analysiert. Die Herzgröße wurde in der rechts-latero-lateralen Aufnahme anhand des Vertebral Heart Size (VHS)³² bestimmt (s. Abbildung 1).

Zusätzlich erfolgte eine Berechnung des Index der Herzgröße (VHS-I):

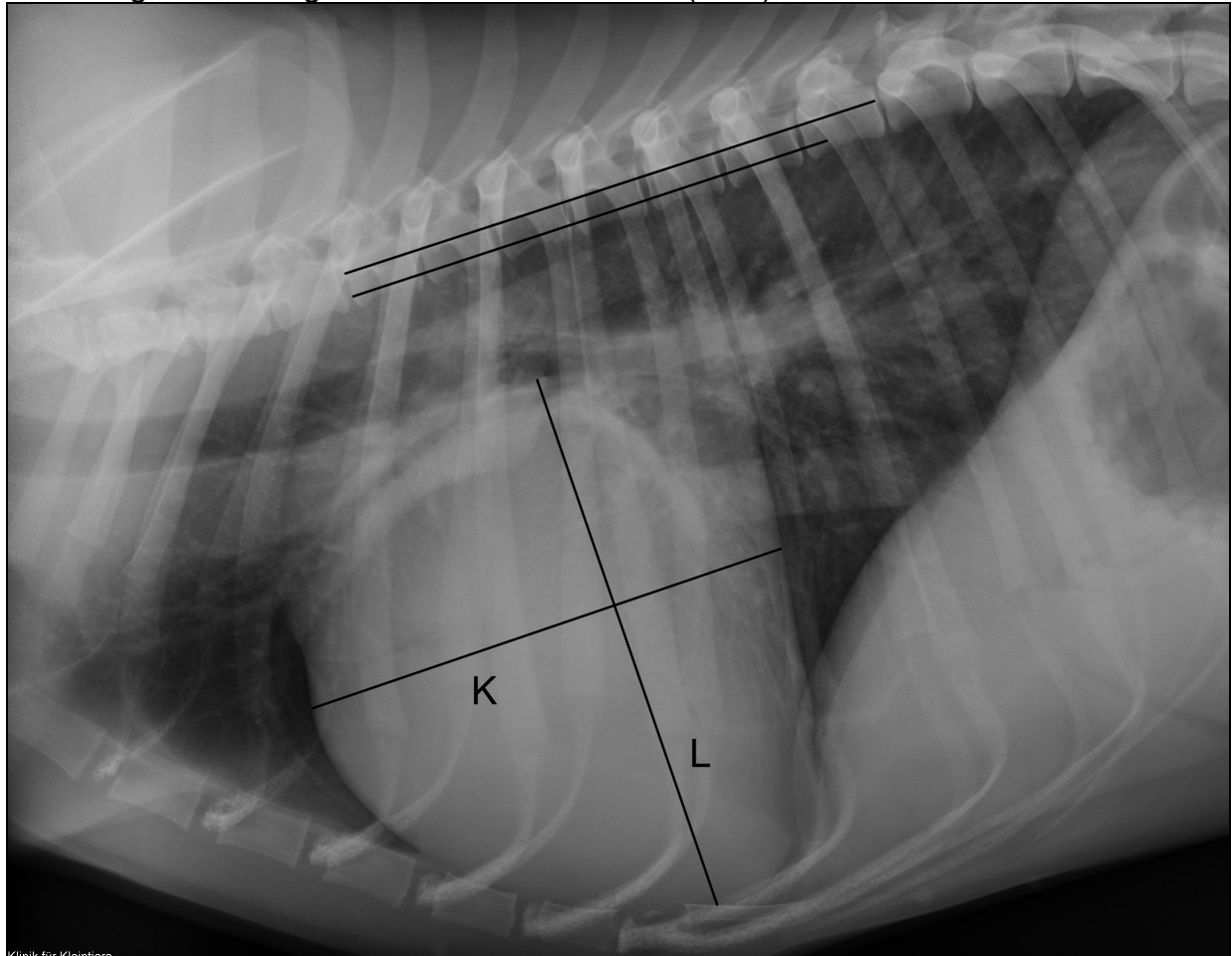
$$\text{VHS-I} = \text{gemessener VHS} / \text{rassespezifischer Mittelwert.}$$

Folgende rassespezifische Mittelwerte gesunder Hunde wurden in der eigenen Studie verwendet¹³⁵:

Labrador Retriever: 10,8; Cavalier King Charles Spaniel: 10,6; Yorkshire Terrier: 9,7; Deutscher Schäferhund: 9,7. Bei einem Golden Retriever wurde der Mittelwert der Labrador Retriever übernommen. War kein rassespezifischer Mittelwert bekannt oder handelte es sich bei den Patienten um Mischlingshunde, wurde der allgemeine Mittelwert (9,7) der Originalarbeit zur VHS-Messung³² verwendet.

^f Röntgenanlage APR-VET 2, Sedecal, Madrid, Spanien und Röntgendetektor Canon CXDI-50, Amstelveen, Niederlande

Abbildung 1: Messung des Vertebral Heart Size (VHS)



Die Messung der Längsachse (L) erfolgt vom Abgang des linken Stammbronchus bis zur ventralen Herzspitze. Die Kurzachsenmessung (K) wird im rechten Winkel zur Längsachse an der breitesten Stelle des mittleren Herzdrittels angesetzt. Anschließend werden Längs- und Kurzachsenstrecke ab dem 4. Brustwirbel an die Wirbelsäule angelegt, die Anzahl der Wirbelkörper wird ausgezählt und addiert.

Eine Beurteilung der Kongestion erfolgte von zwei unabhängigen Untersuchern, welche zuvor ein gemeinsames Training absolviert hatten. Anhand des Lungenmusters wurde in folgende Schweregrade eingeteilt⁶¹:

0 = keine Kongestion

1 = interstitielles Lungenmuster

2 = gemischte (interstitielle und alveoläre) Lungenzeichnung

Für die statistische Auswertung diente nur die binäre Variable Herzversagen (CHF) = Schweregrad 2 bzw. nicht Herzversagen (N-CHF) = Grad 0 und 1. Die Schweregrade werden auf den folgenden Seiten beispielhaft an Röntgenbildern dargestellt:

Abbildung 2: Schweregrad 0 (N-CHF)



Abbildung 3: Schweregrad 1 (N-CHF)

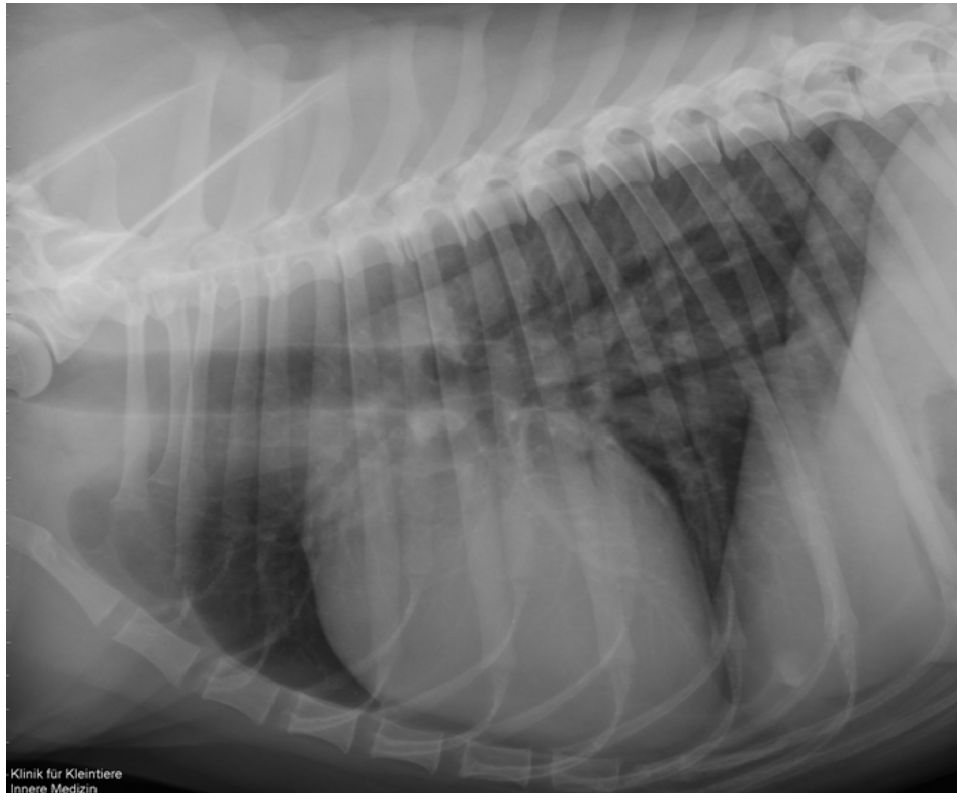
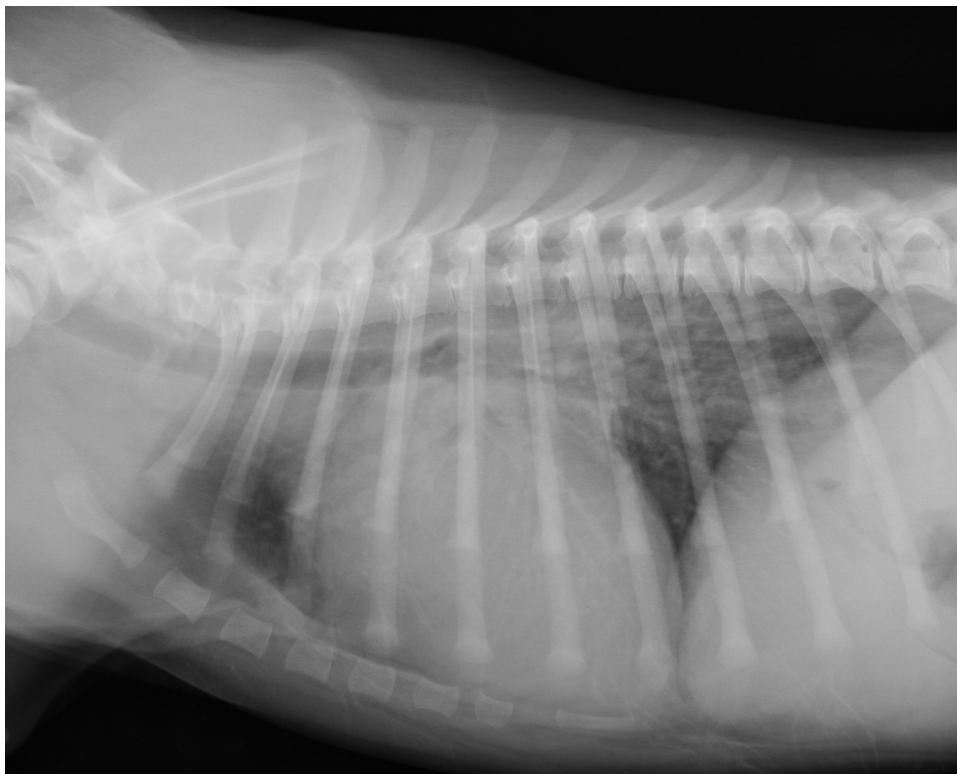


Abbildung 4: Schweregrad 2 (CHF)



3.1.1.8 Elektrokardiogramm

Eine EKG-Untersuchung erfolgte über mindestens 3 Minuten in rechter Seitenlage mittels PC-gestütztem EKG-System^g. Dabei wurden Standard-Ableitungen nach Einthoven (bipolar) und Goldberger (unipolar) sowie eine linke Brustwandableitung (CV_{6LL}, 6. linker Zwischenrippenraum, sternumnah, über dem Herzspitzenstoß) aufgezeichnet. Zusätzlich erfolgte eine permanente EKG-Überwachung während des Herzultraschalls. Notiert wurden Arrhythmien, klassifiziert wurden Sinusrhythmus, einzelne ventrikuläre bzw. supraventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre und supraventrikuläre Tachykardien.

3.1.1.9 Echokardiographie

Alle Tiere wurden mittels Echokardiographie und Doppler-Echokardiographie untersucht^h. Es standen verschiedene Schallköpfe mit einer Mittelfrequenz von 3, 5 und 6,5 MHz und eine simultane EKG-Darstellung zur Verfügung. Die Untersuchung erfolgte durch einen Diplomate des ECVIM-CA Cardiology oder durch einen Resident unter seiner Überwachung. Die Untersuchung erfolgte unsediert in links- und rechtsparasternalen Standard-Schnittebenen²³⁶ in aller Regel in rechter bzw. linker Seitenlage, bei schwerer Dyspnoe wurde die Untersuchung in Brust-Bauch-Lage durchgeführt.

Standbilder und Videosequenzen wurden im Dicomformat gespeichert und offline im Batch von einem Untersucher (Diplomate des ECVIM-CA Cardiology) mittels Auswertsoftwareⁱ analysiert. Es wurden stets drei, bei Vorhofflimmern 5 Einzelmessungen durchgeführt und der Mittelwert für die Auswertung herangezogen.

^g EKG-2000, Eickemeyer GmbH, Tuttlingen, Deutschland

^h Aplio, Toshiba Medical Systems GmbH Deutschland, Neuss, Deutschland

ⁱ Xcelera 2.2, Philips Medical System Nederland B.V., Best, Niederlande

In der M-Mode-Studie des linken Ventrikels aus dem rechtsparasternalen Längsachsenschnitt auf Höhe der Chordae tendinae¹⁹⁵ wurden folgende Parameter erfasst:

Abkürzung	Messwert
IVSd	Interventrikuläres Septum in der Diastole
LVDd	Linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole
LVPWd	Linksventrikuläre posteriore Wand in der Diastole
IVSs	Interventrikuläres Septum in der Systole
LVDs	Linksventrikulärer Durchmesser in der Systole
LVPWs	Linksventrikuläre posteriore Wand in der Systole

Der auf das Körpergewicht bezogene Index des linken Ventrikeldurchmessers in Systole und Diastole (LVDd-I; LVDs-I) wurde nach einer etablierten Methode⁴⁹ berechnet.

Als Marker für den diastolischen bzw. systolischen Wandstress (WSd bzw WSs) wurden die folgenden Quotienten berechnet⁹²:

- $WSd = LVPWd / (0,5 * LVDd)$
- $WSs = LVPWs / (0,5 * LVDs)$

Der Quotient aus den Durchmessern von linkem Vorhof und Aorta (LA/Ao) wurde im B-Bild aus dem rechtsparasternalen Kurzachsenblick auf Höhe der Herzbasis in der frühen Diastole bei geschlossenen Aortenklappen vor Beginn der Vorhofkontraktion ermittelt¹⁰³.

Der Mitralklappenstrom wurde im links-parasternalen Vierkammerblick mittels Farb-Doppler untersucht. Eine eventuell vorhandene Insuffizienz wurde semiquantativ beurteilt und anhand der relativen Regurgitationsfläche in gering (<

20 % = Schweregrad 1), mittel (20 – 40 % = Schweregrad 2) oder schwer (> 40 % = Schweregrad 3) eingestuft¹⁰⁷.

3.1.1.10 Herzkatheteruntersuchung

Die Herzkatheteruntersuchung^j erfolgte im Rahmen der Therapie des PDA, da bei allen Hunden ein interventioneller Verschluss des PDA durchgeführt wurde.

Nach einer Nahrungskarenz von 12 Stunden wurden die Hunde mittels intravenöser Gabe von Levomethadonhydrochlorid mit Fenpipramidhydrochlorid^k (0,5 mg/kg KM) und Diazepam^l (0,5 mg/kg KM) anästhesiert. Nach Intubation wurde die Narkose mittels Inhalation von Isofluran (1,5 - 2,0 %) und einem Luft-Sauerstoffgemisch (FiO₂ 21 %) aufrechterhalten und die Patienten gemäß der endexpiratorischen CO₂-Konzentration kontrolliert beatmet. Bei Patienten mit schwerer Kongestion und Gefahr der arteriellen Hypoxämie wurde der FiO₂ nach Bedarf auf 50 - 80 % erhöht und zusätzlich eine Beatmung mit erhöhtem PEEP (Positive End-Expiratory Pressure) zur Verbesserung der Oxygenierung durchgeführt. Während des Eingriffs erfolgte eine kontinuierliche Überwachung des EKGs, des arteriellen Blutdrucks und der arteriellen Sauerstoffsättigung mittels Pulsplethysmographie an der Zunge.

Bei Patienten mit einem FiO₂ von 21% erfolgte die Messung der Sauerstoffsättigung mittels eines Blutgasanalysators^m aus Blutproben des rechten Vorhofes, der linken Pulmonalarterie und der Aorta ascendens zur Berechnung des Verhältnisses des pulmonalen zum systemischen Blutfluss (Shuntquotient Qp/Qs). Diese erfolgte anhand der Fick'schen Methode nach folgender Formel (modifiziert nach Kienle)¹²³:

$$Qp/Qs = [(SO_2-AO) - (SO_2-RA)] / [(SO_2-AO) - (SO_2-LPA)]$$

^j Angioanlage Siemens Bicor HS Siemens, Forchheim, Deutschland

^k Polamivet, Intervet, Unterschleissheim, Deutschland

^l Valium, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland

^m AVL 995 Hb AVL Biomedical Instruments, Stachl, Deutschland

3.1.2 Statistische Auswertung

Alle kontinuierlichen Merkmale wurden graphisch beurteilt und mittels D'Agostino & Pearson omnibus Test auf Normalverteilung überprüft. Die deskriptive Statistik umfasste die Häufigkeiten bei kategorischen Merkmalen bzw. den Median und der Wertebereich bei den kontinuierlichen Daten. Die Daten wurden als Punktdiagramm dargestellt und bei den kontinuierlichen Merkmalen zusätzlich der Median wiedergegeben. Die Daten der beiden Gruppen „CHF“ und „N-CHF“ wurden mittels ungepaartem t-Test bzw. mittels Mann-Whitney U Test abhängig von der Normalverteilung verglichen. Prozentuale Anteile wurden mittels Fisher exact Test verglichen. Eine ROC-Analyse wurde für Parameter durchgeführt, welche einen signifikanten Gruppenunterschied aufwiesen. Die Area under the curve (AUC) diente der Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit zur Diagnose eines CHF. Die Cut-off Werte wurden anhand des höchsten Youden Index ($Y = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$) festgelegt²³³.

Der Zusammenhang zwischen den NT-proBNP-Ergebnissen und verschiedenen radiologischen (VHS, VHS-I), echokardiographischen Parametern (LVDD-I, LVDs-I, WSd, WSs, LA/Ao) bzw. dem Shunt-Quotienten erfolgte mittels Spearman Korrelation und wurde graphisch als lineare Regression dargestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Unterstützung der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung (Leiter Dr. K. Failing) des Fachbereiches Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Alle statistischen Kalkulationen erfolgten mit einem statistischen Softwareprogrammⁿ. Ein p-Wert $\leq 0,05$ galt als statistisch signifikant.

ⁿ GraphPad Prism 5, GraphPad Software, Inc., San Diego, USA

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Gesunde Kontrollgruppe

Folgende Tabelle zeigt die Aufstellung der Daten der gesunden Kontrolltiere.

Tabelle 4: Daten der Kontrolltiere

Nr.	Rasse	Geschlecht	Alter (Mon)	Gewicht (kg)	NT-proBNP (pmol/l)
K1	Mischling	w	17,2	32	131
K2	Mischling	w	5,0	10	133
K3	DSH	mk	79,1	35,3	142
K4	Dobermann	m	26,0	53,3	144
K5	BSH	wk	7,1	29,5	220
K6	Australian Shepherd	m	37,8	25,5	338
K7	Golden Retriever	m	98,3	37,1	380
K8	Mischling	m	10,7	25	546
K9	Malteser	w	74,4	7,8	446
K10	Dobermann	w	46,1	35	142
K11	Neufundländer	w	19,5	44	304
K12	Boxer	w	13,5	21	260
Minimum			5,0	7,8	131
Maximum			98,3	53,3	546
Median			22,75	30,75	240

w = weiblich, wk = weiblich kastriert, m = männlich, mk = männlich kastriert

Unter den gesunden Hunden war alleinig die Rasse Dobermann zweimalig vertreten. Es handelte sich um 7 weibliche (davon 1 kastriert) und 5 männliche (davon 1 kastriert) Tiere. Die Hunde hatten ein medianes Alter von 22,75 Monate (Bereich 5,0 – 98,3) und ein medianes Gewicht von 30,75 kg (Bereich 7,8 – 53,3). Der mediane NT-proBNP Wert lag bei 240 pmol/l (Bereich 131 - 546).

3.2.2 Patientendaten im Vergleich der beiden Gruppen

Gemäß der Röntgenbefundung einer alveolären Lungenzeichnung wurden 15 Hunde in die Gruppe N-CHF ohne kongestive Herzinsuffizienz und 13 in die Gruppe CHF mit kongestiver Herzinsuffizienz eingeteilt.

Folgende Tabelle zeigt die Aufstellung der demographischen, anamnestischen, klinischen Daten, der radiologischen und labormedizinischen Messwerte sowie Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz. Angegeben werden dabei die jeweiligen Werte sowie die Anzahl der untersuchten Tiere sowie, wenn durchgeführt, der p-Wert der statistischen Analyse.

Tabelle 5: Patientendaten

	N-CHF	CHF	Anzahl	p
Zahl der Tiere	15	13		-
Zahl der Rassen	9	7		-
Häufige Rassen	Labrador (3) JRT (2)	Mischling (4) DSH (2)		-
Zahl der Mischlinge	3	4		-
Alter (Monate)	14,5 (1,4 – 62,4)	16,3 (2,2 – 44,2)	15/13	0,6261
Gewicht (kg)	8,0 (1,8 – 35,0)	15,7 (3,1 – 35,0)	15/13	0,1597
Geschlecht (w:m)	6,5	2,3	15/13	0,3720
Vorbehandlung (%)	73	100	15/13	0,0996
NYHA Score	1 (1 - 4)	1 (1 - 4)	15/13	0,4411
Leistungsschwäche (%)	33	15	15/13	-
Dyspnoe/Tachypnoe (%)	7	23	15/13	-
Husten (%)	13	31	15/13	-
HG Grad	5 (3 - 6)	5 (5 - 6)	15/13	0,1175
HF (/min)	120 (80 - 160)	140 (80 - 200)	15/13	0,1462
AF (/min)	29 (20 - 44)	44 (24 - 80)	12/7	0,0450
Arrhythmie (%)	7	31	15/13	0,1528
VHS	11,2 (10,4 – 12,4)	12,7 (11,1 – 14,8)	15/13	0,0004
VHS-I	1,14 (1,04 – 1,20)	1,31 (1,14 – 1,53)	15/13	< 0.0001
NT-proBNP (pmol/l)	447 (180 - 1987)	1431 (513 - 2614)	15/13	0,0037
Troponin I (µgr/l)	0,05 (0,03 - 0,16)	0,09 (0,03 – 1,54)	14/12	0,1744
Kreatinin (µmol/l)	76 (40 - 108)	89 (42 - 117)	15/13	0,5849
MI-Grad	0 (0 - 2)	2 (0 - 3)	15/13	-

N-CHF = keine kongestive Herzinsuffizienz, CHF = kongestive Herzinsuffizienz, w = weiblich, m = männlich; JRT = Jack Russel Terrier, NYHA = New York Heart Association, HG = kontinuierliches Herzgeräusch, HF = Herzfrequenz, AF = Atemfrequenz, VHS = Vertebral Heart Size, VHS-I = Index des Vertebral Heart Size, MI = Mitralklappeninsuffizienz

Tabelle 6: Ergebnisse der ROC Analysen

	AUC	95% Confidenz-Intervall	Cut-off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
AF (/min)	0,7859	0,5665 – 1,005	> 40	57	83
VHS	0,8692	0,7353 – 1,003	> 12,3	69	93
VHS-I	0,9487	0,8708 – 1,027	> 1,19	85	93
NT-proBNP (pmol/l)	0,8256	0,6742 – 0,9770	> 1332	54	93

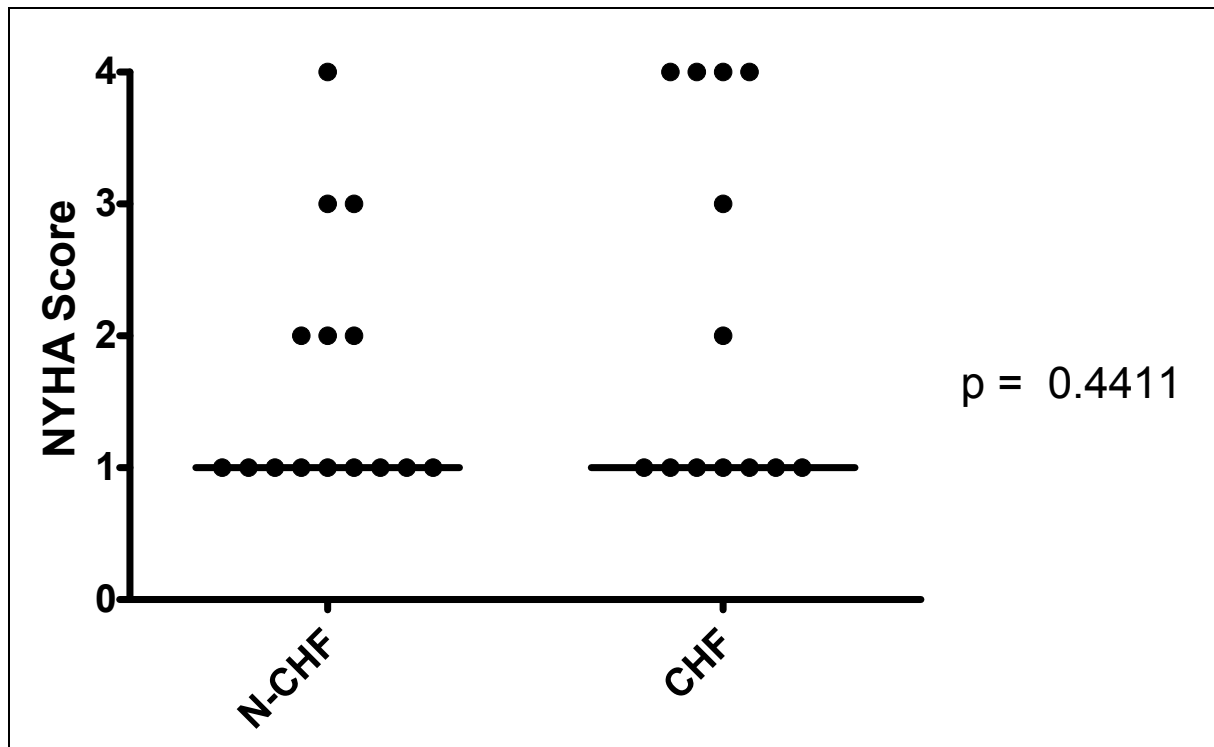
AUC = Area under the curve, AF = Atemfrequenz, VHS = Vertebral Heart Size, VHS-I = Index des Vertebral Heart Size

3.2.2.1 Vorberichtsdaten im Gruppenvergleich

73 % in der Gruppe N-CHF wurden mit Medikamenten einzeln oder in Kombination vorbehandelt (Furosemid n = 7, ACE-Hemmer n = 10, Pimobendan n = 2, Digitalis n = 2). Der Anteil an vorbehandelten Hunden war in der Gruppe CHF mit 100 % nicht signifikant ($p = 0,0996$) höher. Folgende Medikamente wurden verabreicht: Furosemid (n = 11), ACE-Hemmer (n = 11), Pimobendan (n = 5), Digitalis (n = 5), Amiodaron (n = 2).

Trotz der Vorbehandlung zeigten 40 % in der Gruppe N-CHF bzw. 46 % in der Gruppe CHF klinische Beschwerden. Der mediane NYHA Score war nicht signifikant ($p = 0,4411$) unterschiedlich (s. Tabelle 5 und Abbildung 5). Allerdings war das Symptom Dyspnoe/Tachypnoe und Husten häufiger in der Gruppe der CHF Tiere im Vergleich zu den N-CHF Tieren (23 % und 31 % bzw. 7 % und 13 %), bei dem Symptom Leistungsschwäche war es gerade umgekehrt (15 % bzw. 33 %).

Abbildung 5: NYHA Score im Gruppenvergleich



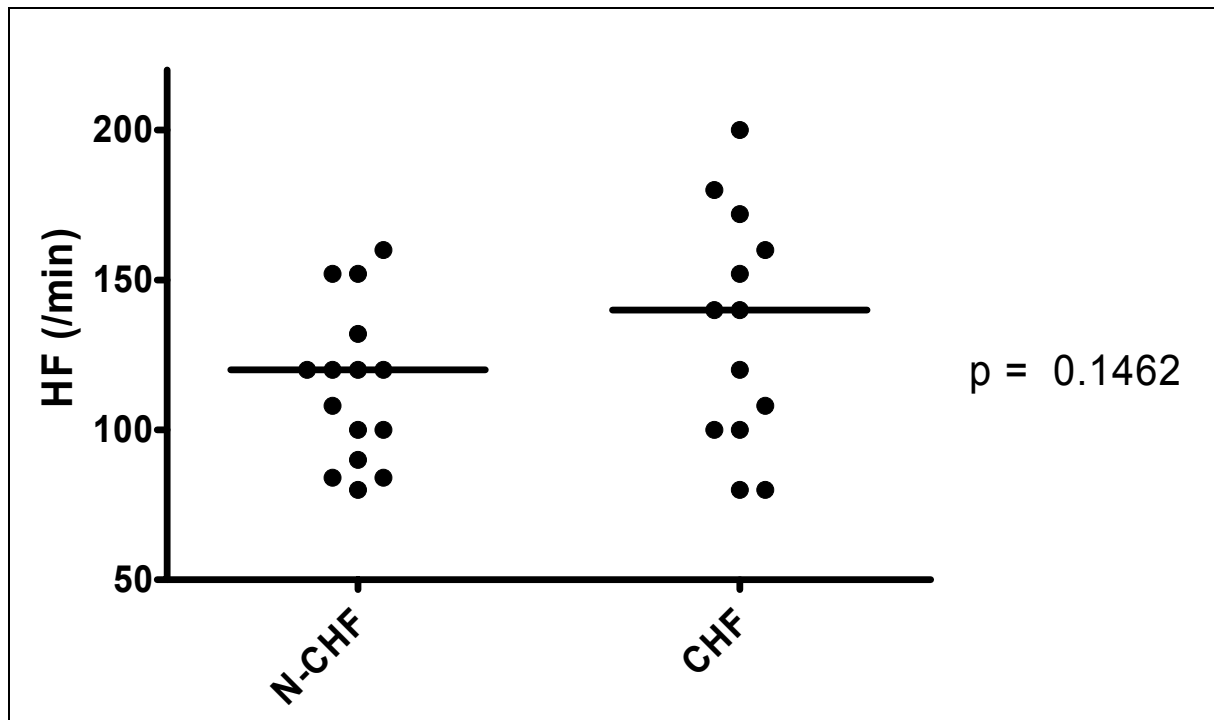
NYHA = New York Heart Association, N-CHF = keine kongestive Herzinsuffizienz, CHF = kongestive Herzinsuffizienz, Linie = Median

3.2.2.2 Klinische Daten im Vergleich der beiden Gruppen

Das kontinuierliche Herzgeräusch war in beiden Gruppen meistens Grad 5, ein statistisch signifikanter Unterschied in der Lautstärke zeigte sich nicht ($p = 0,1175$).

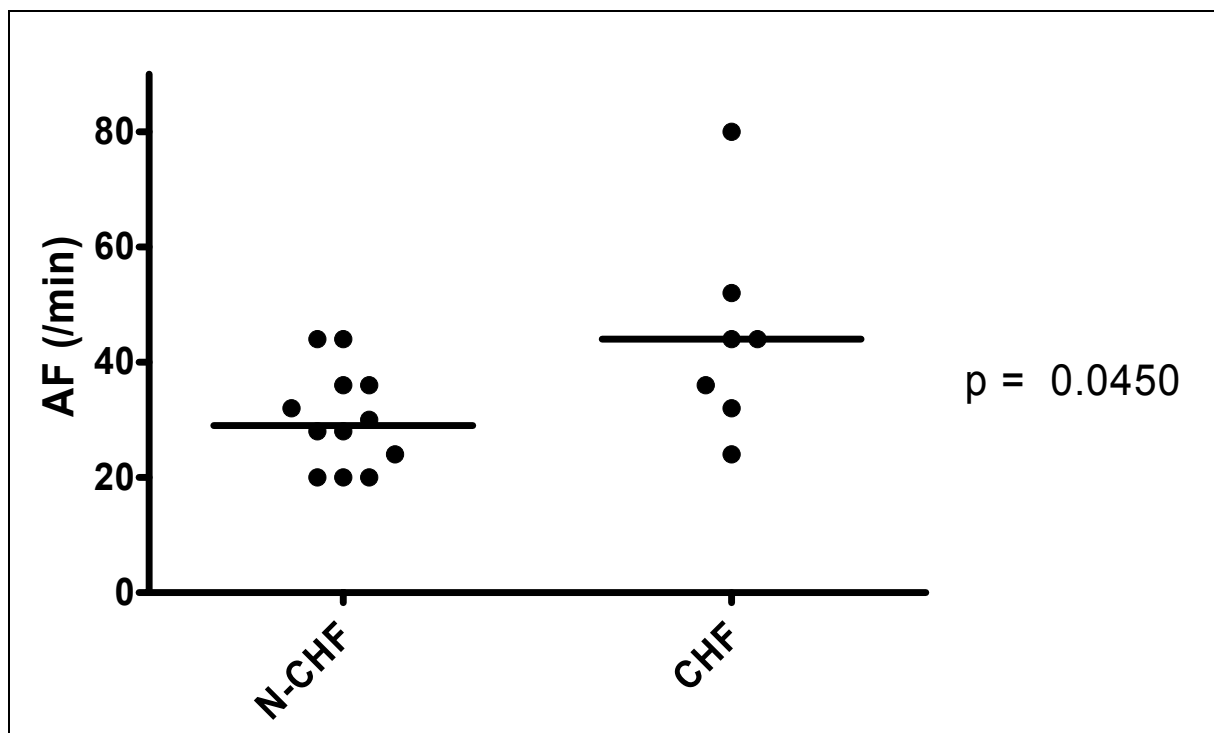
Die Daten der Herzfrequenz und der Atemfrequenz sind in folgenden Grafiken wiedergegeben.

Abbildung 6: Herzfrequenz (HF) im Gruppenvergleich



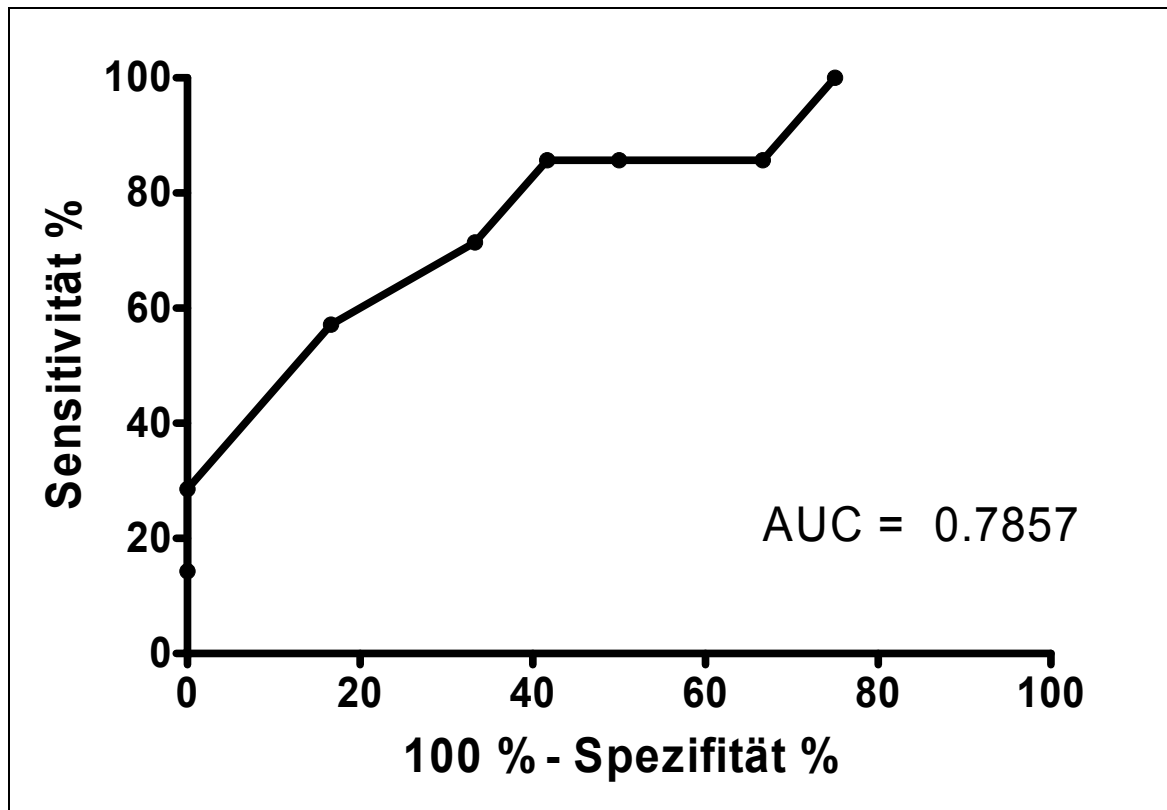
N-CHF = keine kongestive Herzinsuffizienz, CHF = kongestive Herzinsuffizienz, Linie = Median

Abbildung 7: Atemfrequenz (AF) im Gruppenvergleich



N-CHF = keine kongestive Herzinsuffizienz, CHF = kongestive Herzinsuffizienz, Linie = Median

Abbildung 8: ROC Analyse zur Atemfrequenz (AF)



Bei der Herzfrequenz konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,1462$) gefunden werden. Die Atemfrequenz konnte wegen Hechelns nur bei 80% bzw. 54% in den beiden Gruppen erfasst werden (s. Abbildung 7), dennoch ergab sich eine signifikante Gruppen-Differenz ($p = 0,0450$). Die ROC Analyse zeigte eine AUC von 0,79. Bei einem Cut-off von > 40 Zügen pro Minute ergab sich eine Sensitivität und eine Spezifität von 57 % bzw. 83 % (s. Tabelle 6 und Abbildung 8).

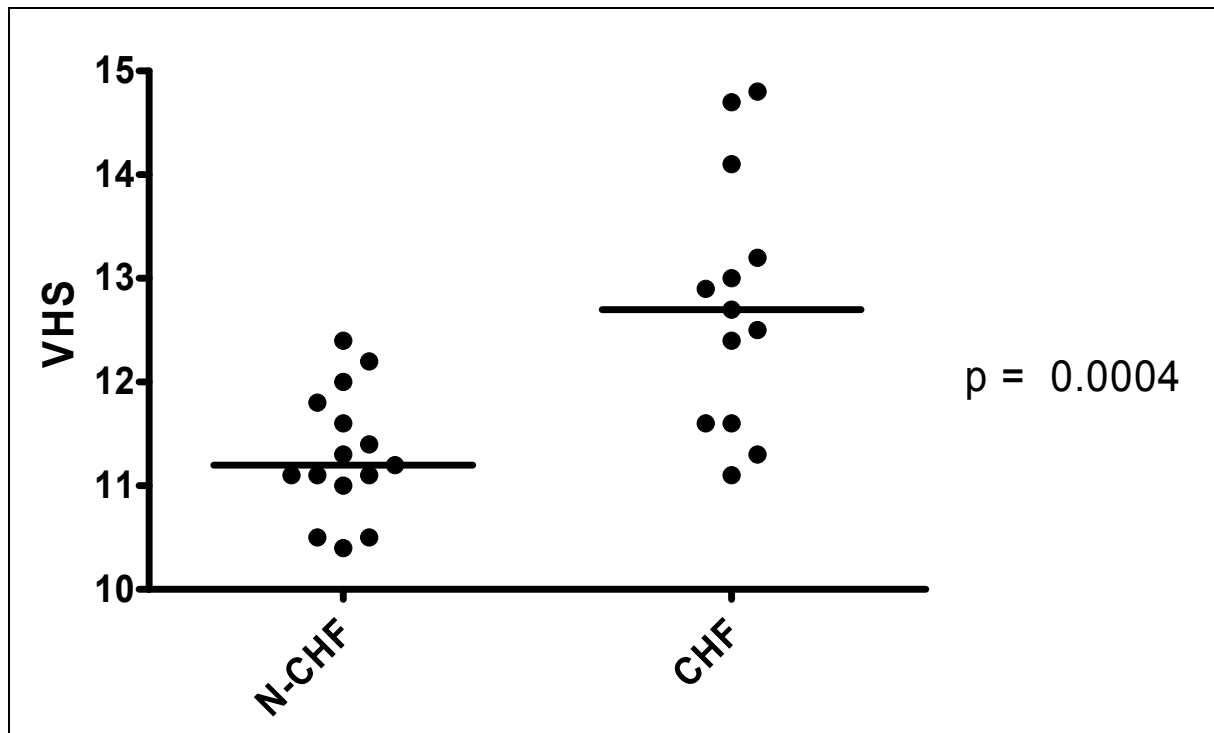
3.2.2.3 Arrhythmie im Gruppenvergleich

Als Arrhythmie wurden in der Gruppe N-CHF einmal ein supraventrikulärer Bigeminus und in der Gruppe CHF viermal Vorhofflimmern gefunden. Die relative Häufigkeit aller Rhythmusstörungen lag dadurch bei 7 % bzw. 31 % und war nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p = 0,1528$).

3.2.2.4 Radiologische Herzgröße im Gruppenvergleich

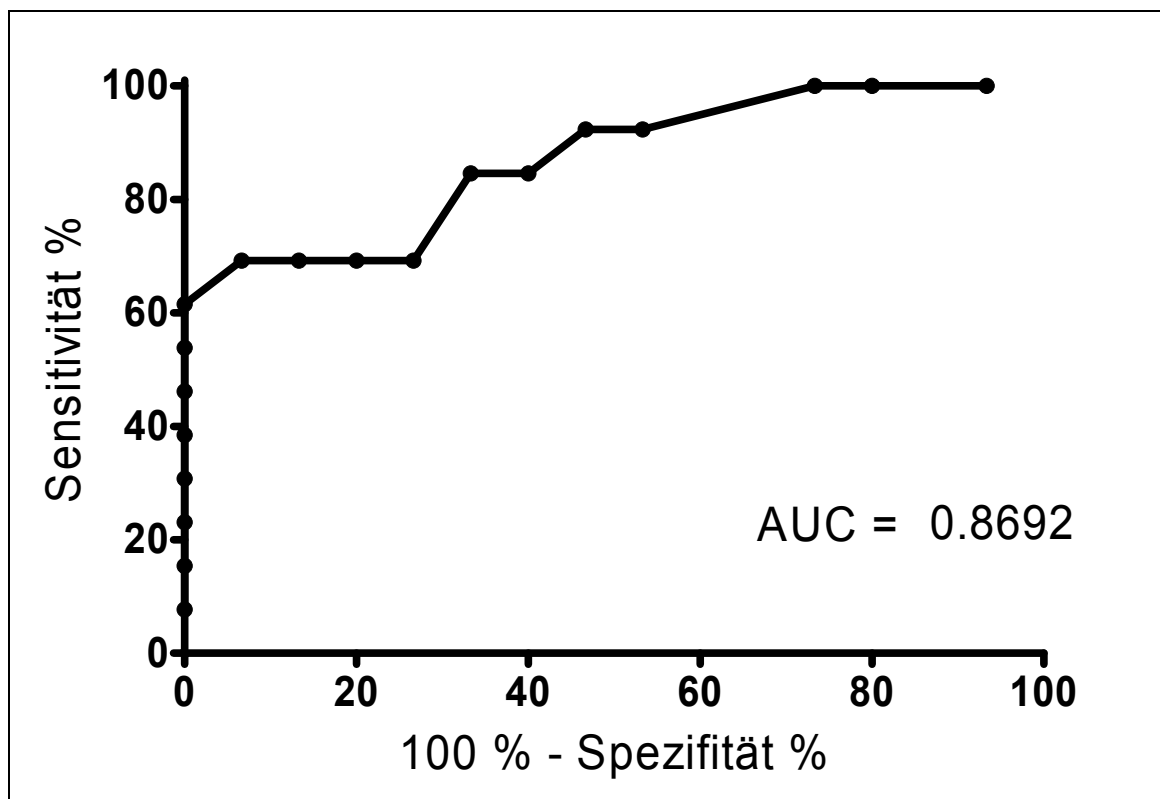
Die radiologische Herzgröße zeigte einen signifikanten Gruppen-Unterschied ($p = 0,0004$) auf (s. Tabelle 5 und Abbildung 9). Die ROC Analyse ergab eine AUC von 0,87. Bei einem Cut-off von $> 12,3$ ergab sich eine Sensitivität und eine Spezifität von 69 % bzw. 93 % (s. Tabelle 6). Um eine Sensitivität von mindestens 90 % zu erhalten müsste der Cut-off auf $> 11,2$ abgesenkt werden (Sensitivität 92 % und Spezifität 53 %; s. Abbildung 10).

Abbildung 9: Radiologische Herzgröße (VHS) im Gruppenvergleich



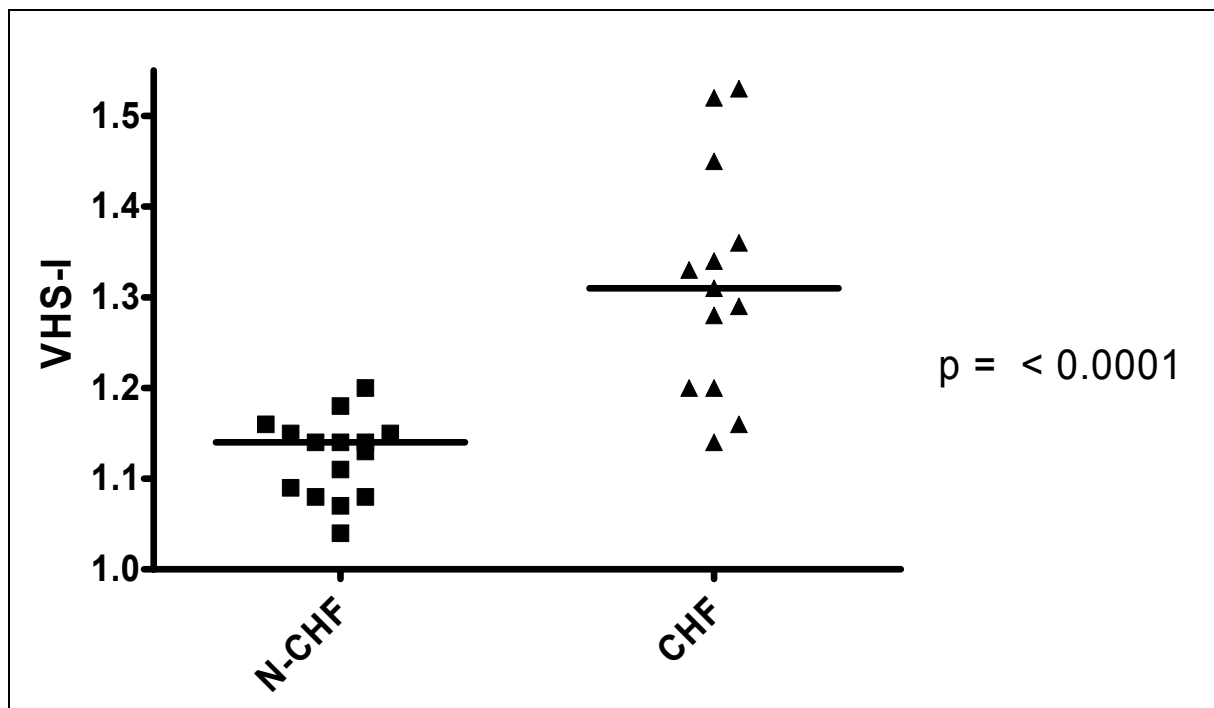
N-CHF = keine kongestive Herzinsuffizienz, CHF = kongestive Herzinsuffizienz, Linie = Median, VHS = Vertebral Heart Size

Abbildung 10: ROC Analyse zur radiologischen Herzgröße (VHS)



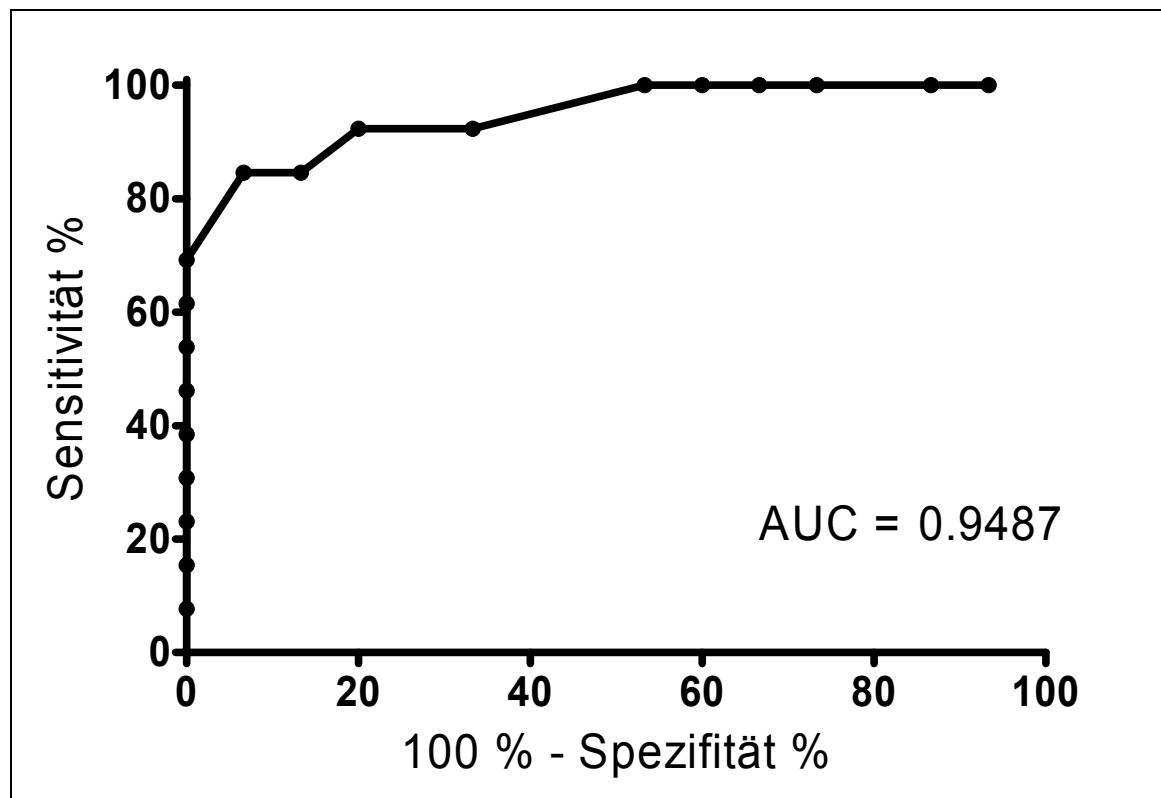
Der radiologische Herzgrößen-Index (VHS-I) war signifikant ($p < 0,0001$) different zwischen den Gruppen (s. Tabelle 5 und Abbildung 11). Die ROC Analyse wies eine AUC von 0,95 aus. Bei einem Cut-off von $> 1,19$ ergab sich eine Sensitivität und eine Spezifität von 85 % bzw. 93 % (s. Tabelle 6). Um eine Sensitivität von mindestens 90 % zu erhalten, müsste der Cut-off auf $> 1,16$ abgesenkt werden (Sensitivität 92 % und Spezifität 80 %; s. Abbildung 12).

Abbildung 11: Radiologischer Herzgrößen-Index (VHS-I) im Gruppenvergleich



N-CHF = keine kongestive Herzinsuffizienz, CHF = kongestive Herzinsuffizienz, Linie = Median, VHS-I = Index des Vertebral Heart Size

Abbildung 12: ROC Analyse zum radiologischen Herzgrößen-Index (VHS-I)

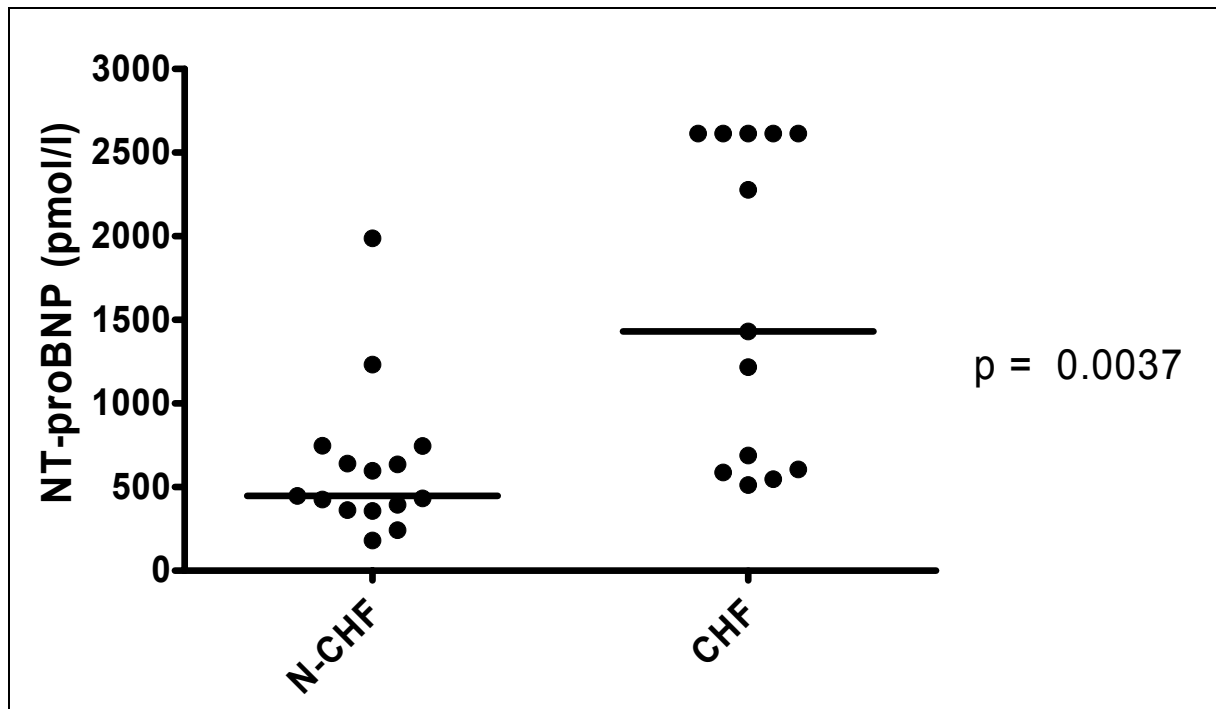


3.2.2.5 NT-proBNP und Troponin I im Gruppenvergleich

Die NT-proBNP Werte wiesen einen signifikanten Gruppen-Unterschied ($p = 0,0037$) auf (s. Tabelle 5 und Abbildung 13). Die ROC Analyse ergab eine AUC von 0,83. Bei einem Cut-off von > 1332 pmol/l ergab sich eine Sensitivität und eine Spezifität von 54 % bzw. 93 % (s. Tabelle 6). Um eine Sensitivität von mindestens 90 % zu erhalten, müsste der Cut-off auf > 480 pmol/l abgesenkt werden (Sensitivität 100 % und Spezifität 53 %; s. Abbildung 14). Bei einem solchen Vorgehen könnten 8/15 Patienten aufgrund eines negativen Befundes als sicher nicht kongestiv erkannt werden.

Bei zwei Tieren (jeweils ein Hund aus Gruppe N-CHF und CHF) konnte keine Troponin I-Messung durchgeführt werden. Die Troponin I Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,1744$; s. Tabelle 5 und Abbildung 15).

Abbildung 13: NT-proBNP Konzentration im Gruppenvergleich



N-CHF = keine kongestive Herzinsuffizienz, CHF = kongestive Herzinsuffizienz, Linie = Median

Abbildung 14: ROC Analyse zur NT-proBNP Konzentration

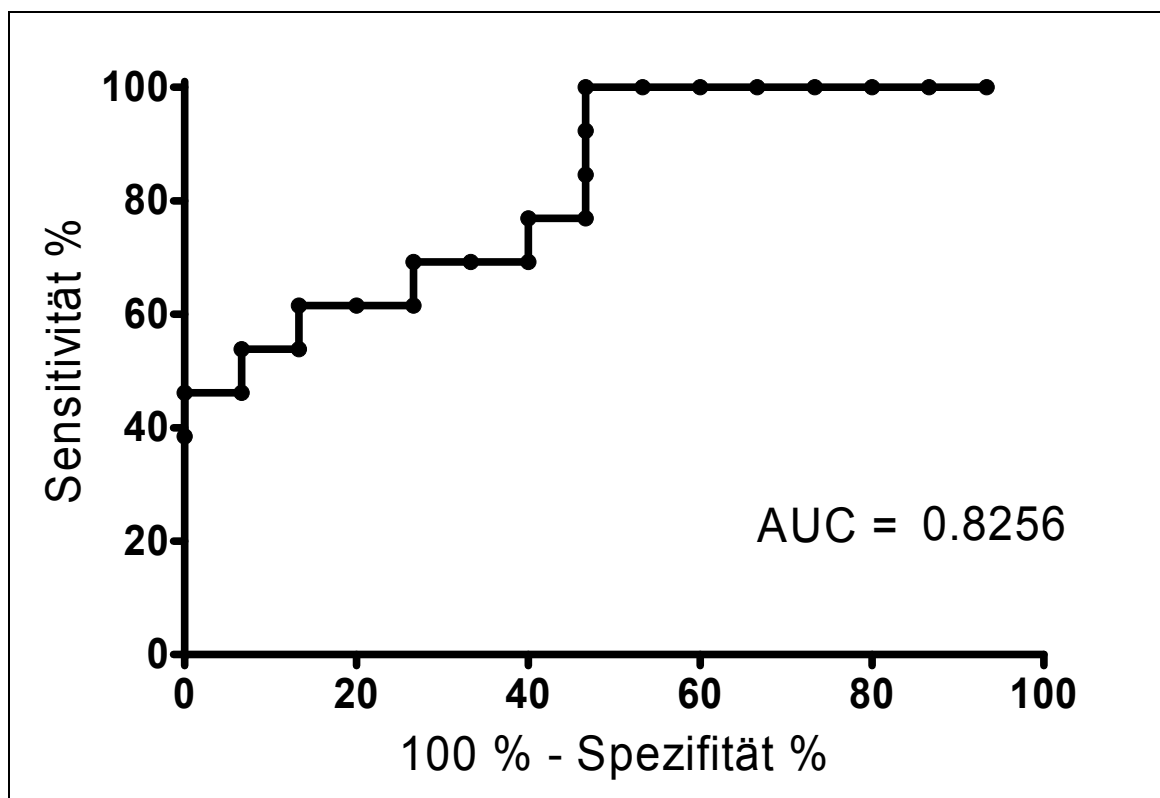
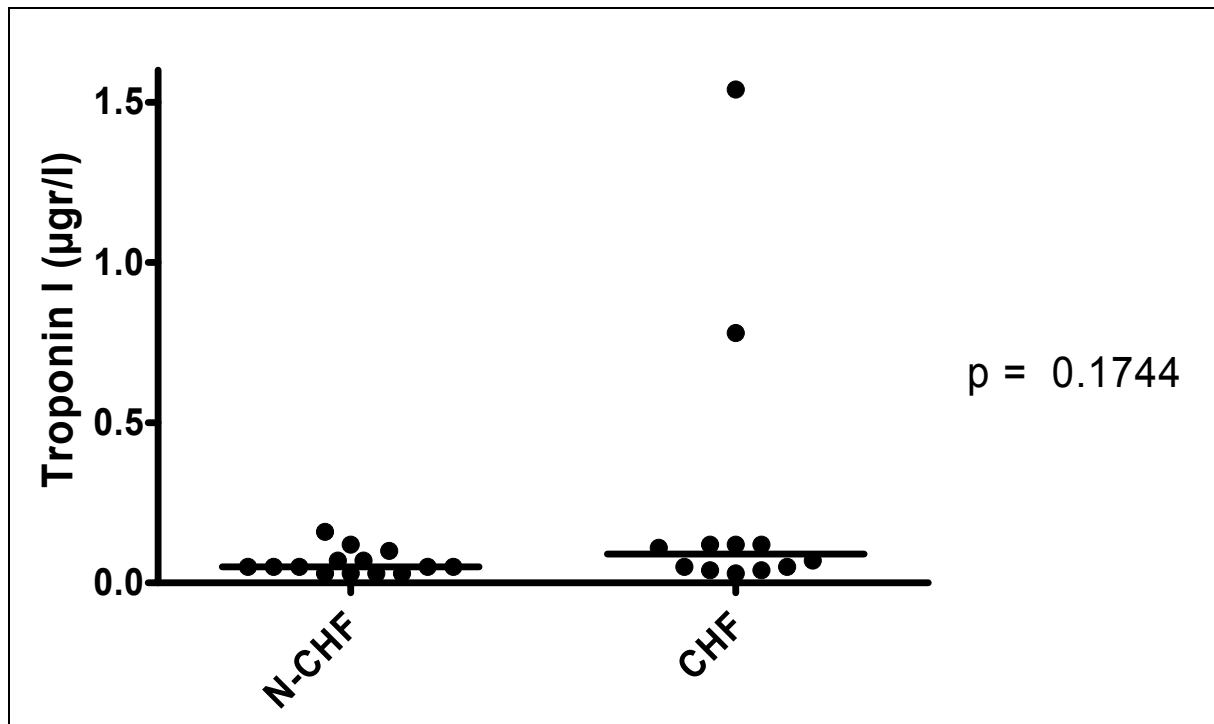


Abbildung 15: Troponin I Konzentration im Gruppenvergleich



N-CHF = keine kongestive Herzinsuffizienz, CHF = kongestive Herzinsuffizienz, Linie = Median

3.2.2.6 Kreatinin im Gruppenvergleich

Alle Tiere hatten einen Kreatininwert im Referenzbereich, der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,5849$; s. Tabelle 5).

3.2.3 Korrelation von NT-proBNP zu anderen Markern

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen NT-proBNP und der radiologischen Herzgröße, verschiedenen echokardiographischen Markern der kardialen Belastung und dem auf der Oximetrie basierenden Shuntquotienten sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

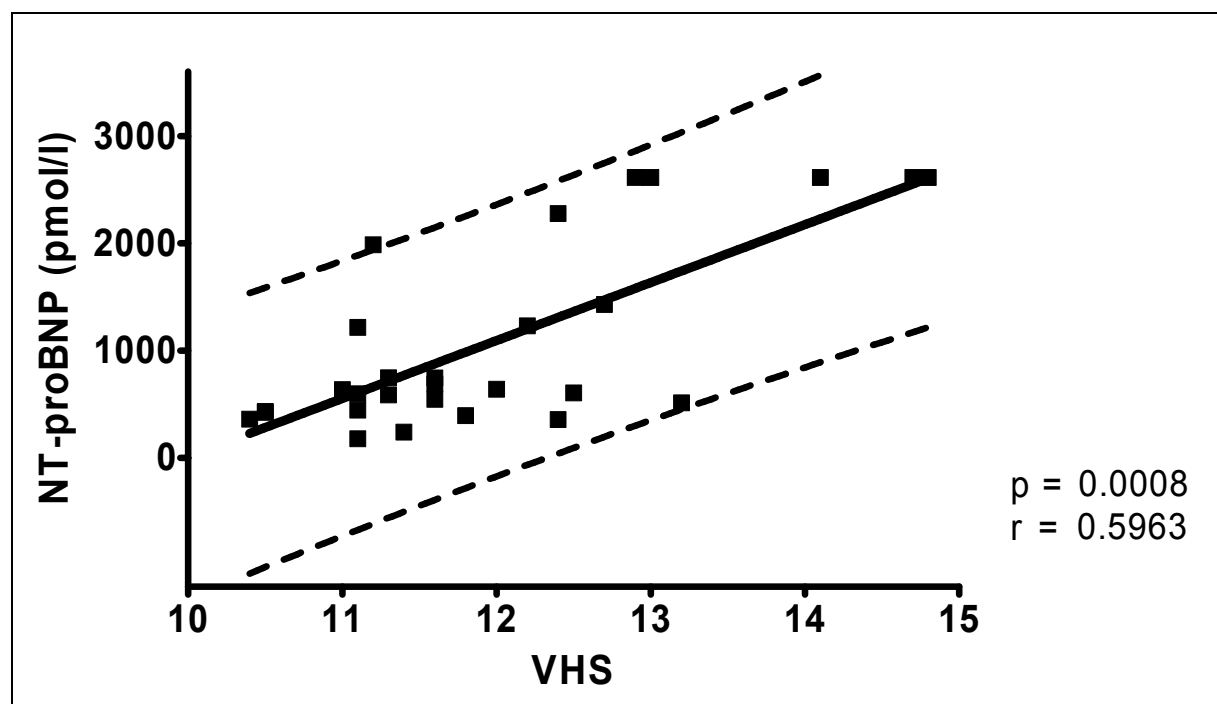
Tabelle 7: Ergebnisse der Korrelationsanalysen

Parameter	n	p	r
VHS	28	0,0008	0,5963
VHS-I	28	0,0006	0,6065
LVDd-I	23	0,0062	0,5529
LVDs-I	23	0,0047	0,5674
WSd	23	0,0230	-0,4720
WSs	23	0,0183	-0,4876
LA/Ao	23	0,0008	0,6505
Qp/Qs	20	0,0182	0,5223

3.2.3.1 Korrelation von NT-proBNP zu VHS und VHS-I

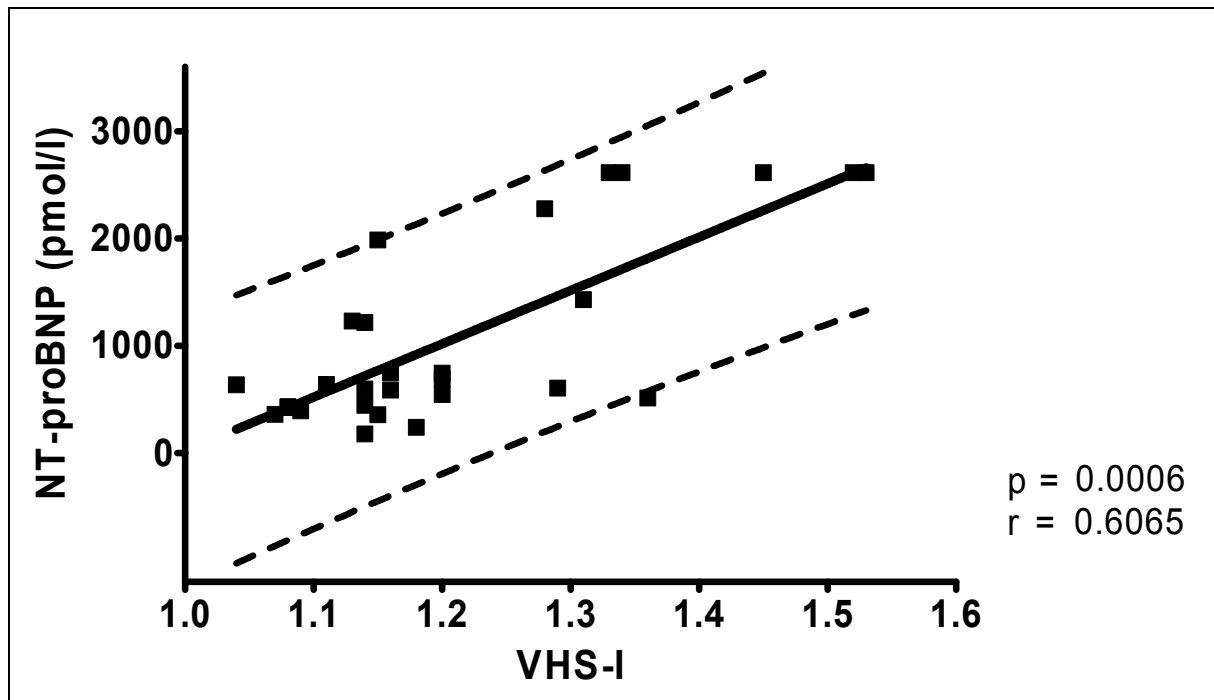
Die Korrelation von NT-proBNP zur radiologischen Herzgröße (VHS) bzw. Herzgrößen-Index (VHS-I) war signifikant ($p = 0,0008$ bzw. $0,0006$) mit einem Koeffizienten von $0,5963$ bzw. $0,6065$ (s. Abbildung 16 und Abbildung 17).

Abbildung 16: Korrelation zwischen NT-proBNP und VHS



VHS = Vertebral Heart Size

Abbildung 17: Korrelation zwischen NT-proBNP und VHS-I

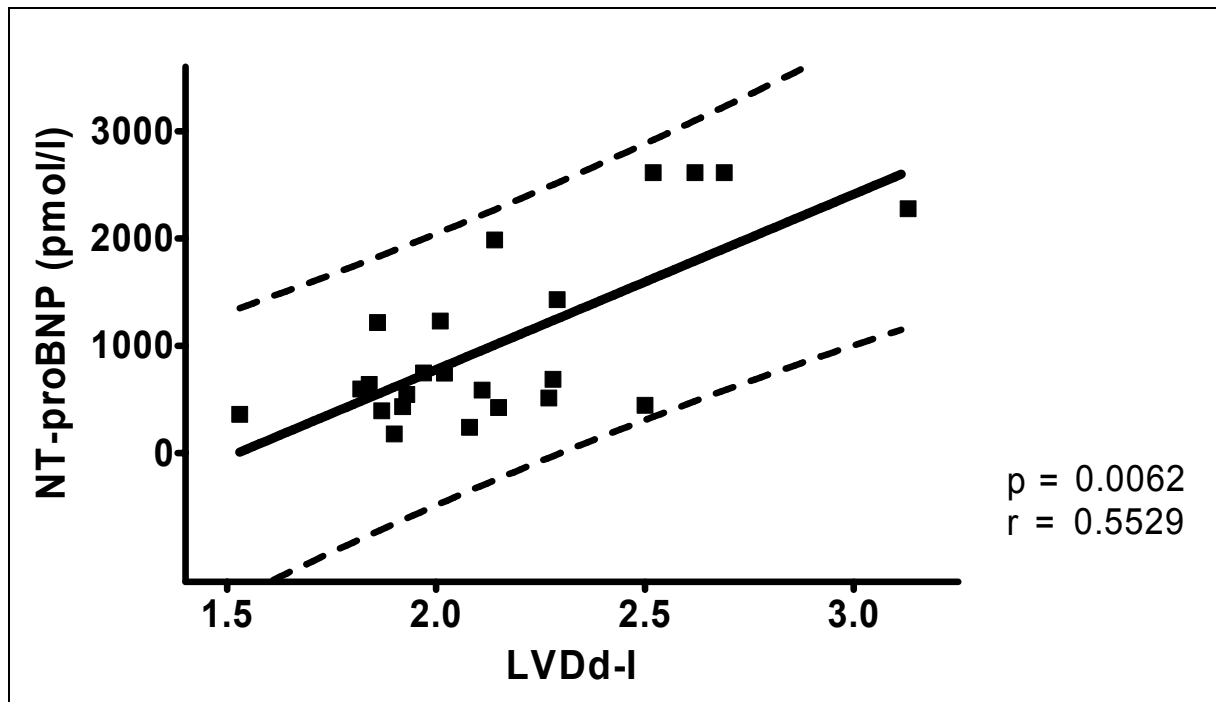


VHS-I = Index des Vertebral Heart Size

3.2.3.2 Korrelation von NT-proBNP zu LVDd-I und LVDs-I

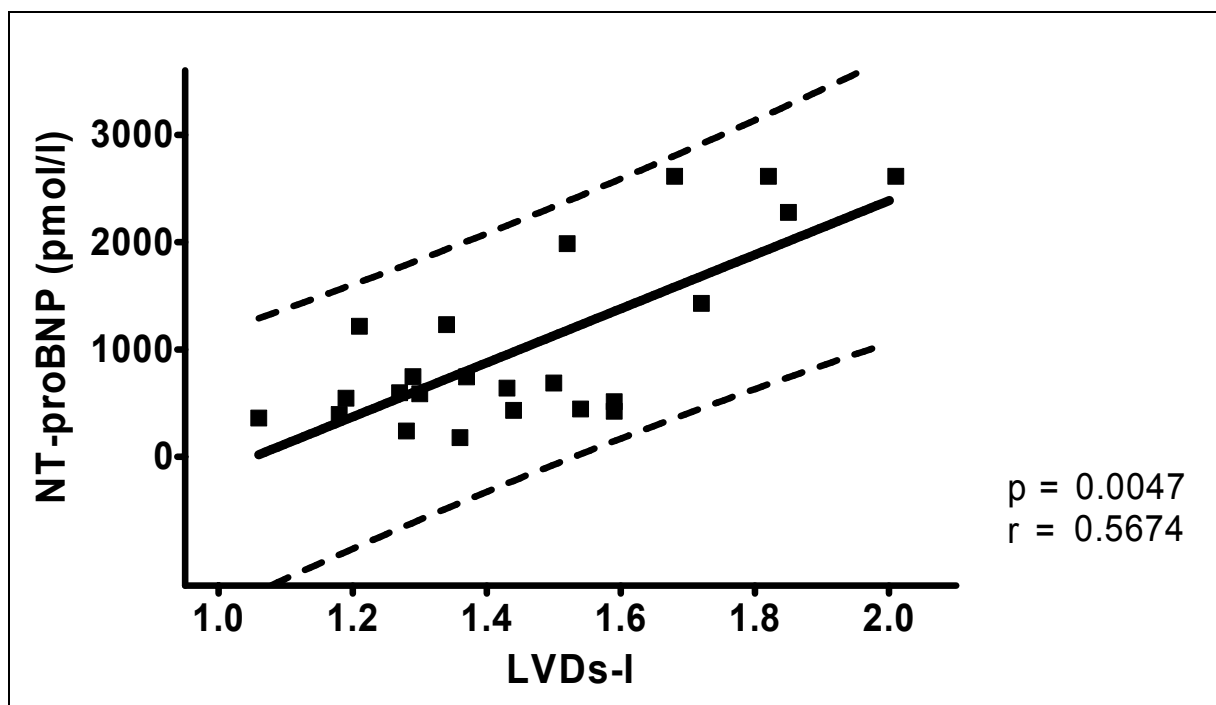
Die Korrelation zum Index des linken Ventrikeldurchmessers war sowohl in Diastole (LVDd-I) als auch in Systole (LVDs-I) signifikant ($p = 0,0062$ bzw. $p = 0,0047$) bei einem Koeffizienten von 0,5529 bzw. 0,5674 (s. Abbildung 18 und Abbildung 19).

Abbildung 18: Korrelation zwischen NT-proBNP und LVDd-I



LVDd-I = Index des diastolischen linken Ventrikeldurchmessers

Abbildung 19: Korrelation zwischen NT-proBNP und LVDs-I

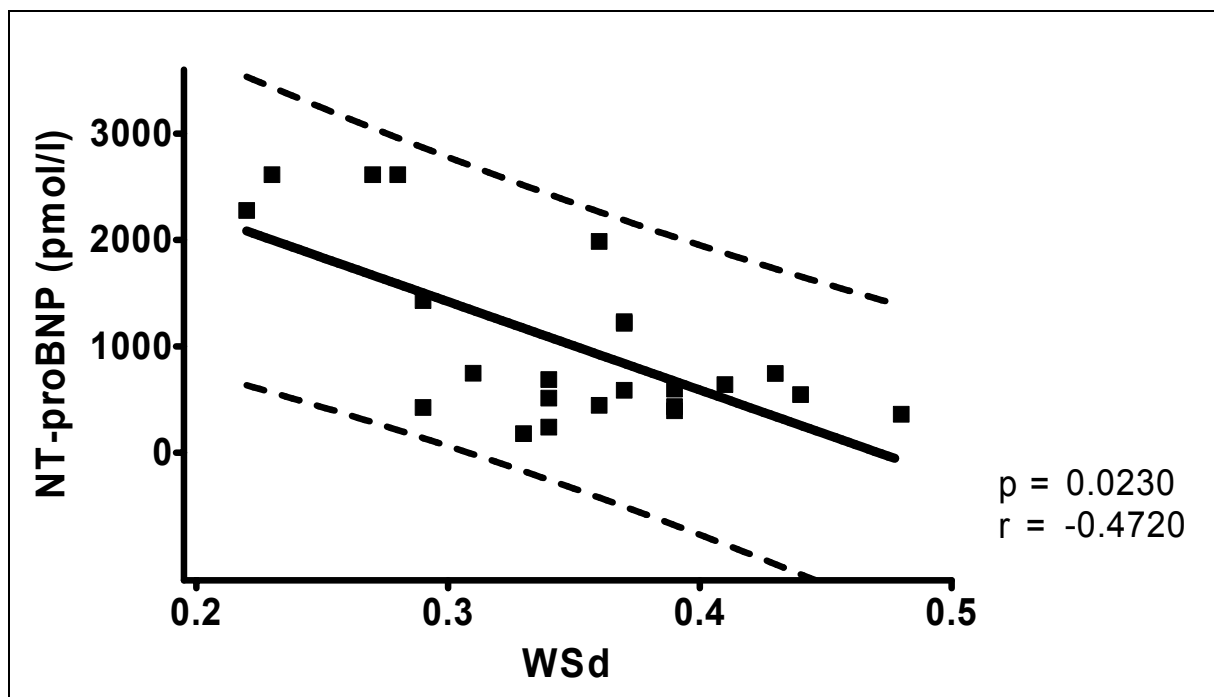


LVDs-I = Index des systolischen linken Ventrikeldurchmessers

3.2.3.3 Korrelation von NT-proBNP zu WSd und WSs

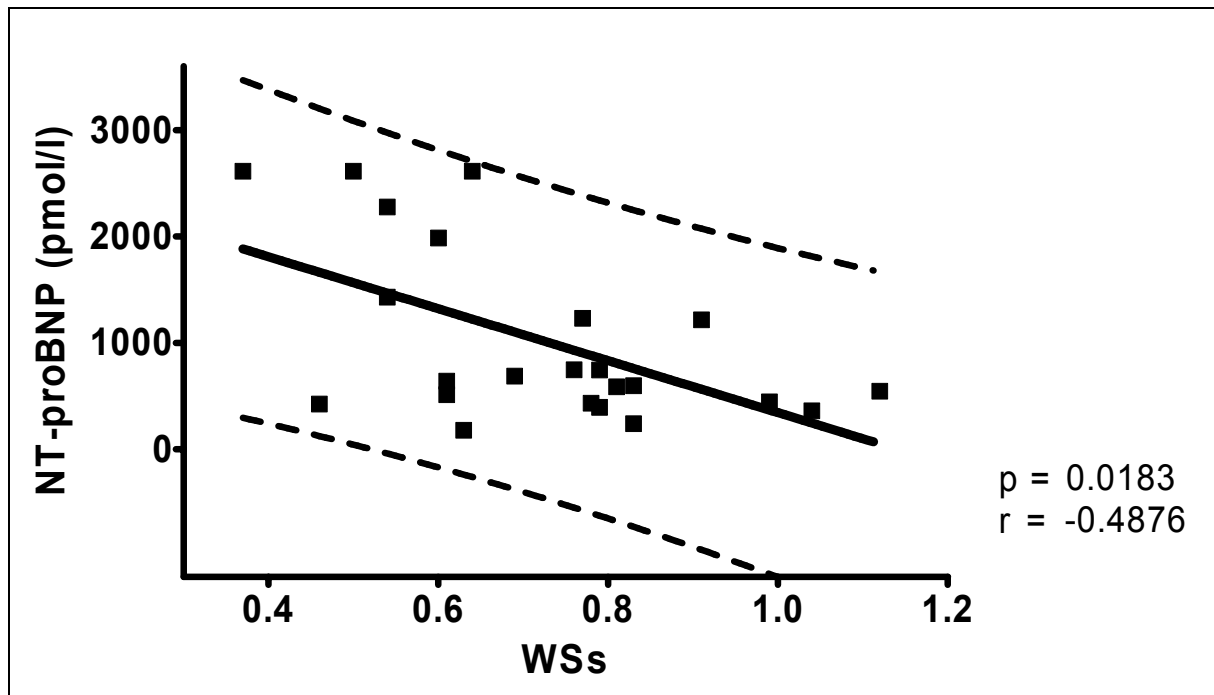
Die Korrelation des NT-proBNP zum Marker des diastolischen bzw. systolischen Wandstress (WSd bzw. WSs) war signifikant ($p = 0,0230$ bzw. $p = 0,0183$) mit einem Koeffizienten von $-0,4720$ bzw. $-0,4876$ (s. Abbildung 20 und Abbildung 21).

Abbildung 20: Korrelation zwischen NT-proBNP und WSd



WSd = Index für diastolischen Wandstress

Abbildung 21: Korrelation zwischen NT-proBNP und WSs

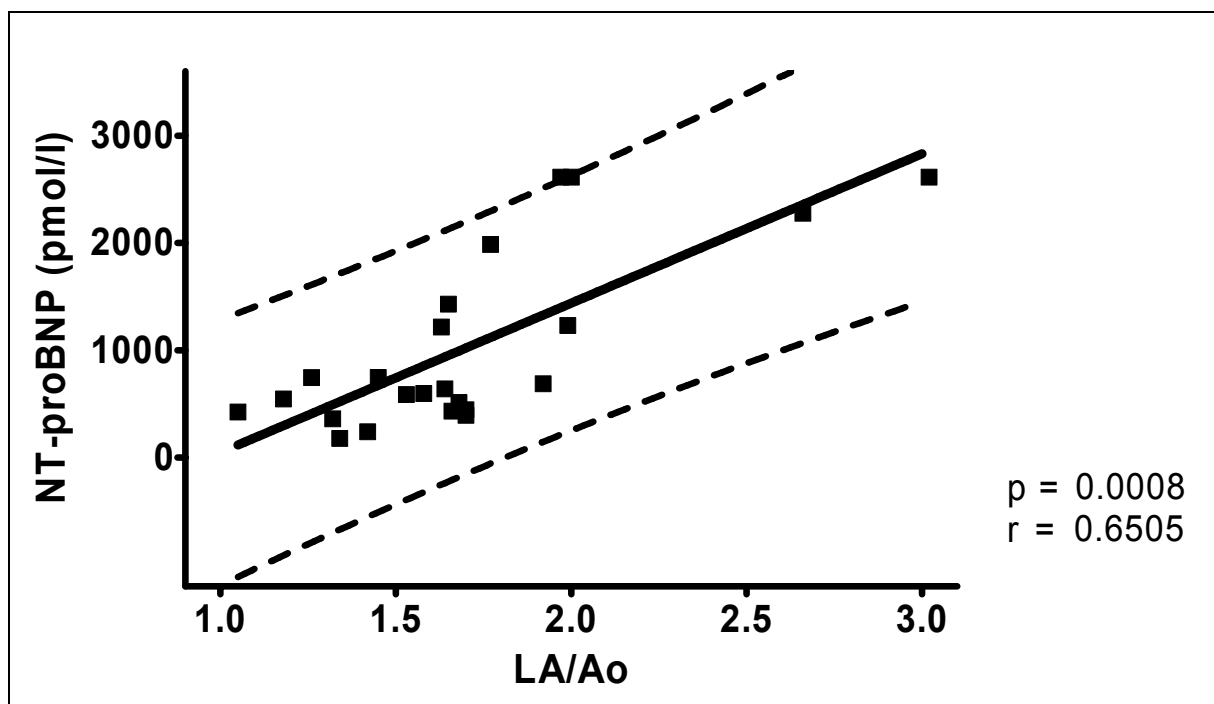


WSs = Index für systolischen Wandstress

3.2.3.4 Korrelation von NT-proBNP zu LA/Ao

Die Korrelation des NT-proBNP zum Quotienten aus linken Vorhof- zum Aortendurchmesser (B-Bild) war signifikant ($p = 0,0008$) mit einem Koeffizienten von 0,6505 (s. Abbildung 22).

Abbildung 22: Korrelation zwischen NT-proBNP und LA/Ao

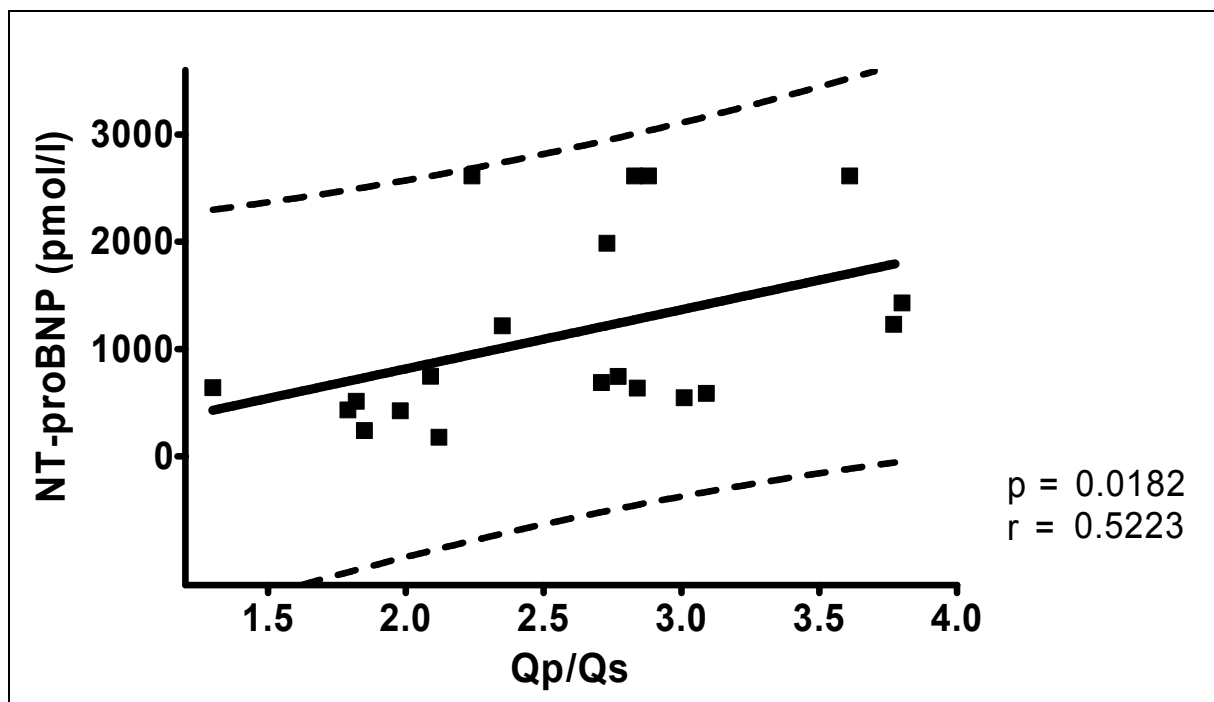


LA/Ao = Quotient aus linkem Vorhofdurchmesser und Aortendurchmesser im B-Bild

3.2.3.5 Korrelation von NT-proBNP zu Qp/Qs

Die Korrelation von NT-proBNP zum Shuntquotienten (Qp/Qs) war signifikant ($p = 0,0182$) mit einem Koeffizienten von 0,5223 (s. Abbildung 23).

Abbildung 23: Korrelation zwischen NT-proBNP und Shuntquotient (Qp/Qs)



4 Diskussion

4.1 Material und Methoden

4.1.1 Patientenauswahl

Ein kontinuierliches Herzgeräusch („Maschinengeräusch“) stellt die Grundlage zur klinischen Diagnose eines PDA dar¹²⁶, daher gingen in diese Studie ausschließlich Patienten mit einem solchen Geräusch ein. Dieses klassische Herzgeräusch kann fehlen, wenn der PDA sehr klein ist (silent PDA oder reines Systolikum) bzw. wenn eine deutliche pulmonale Hypertension besteht. Ersteres tritt beim Hund nur in Einzelfällen auf und ist nicht mit relevanter hämodynamischer Belastung verbunden. Zweiteres geht immer mit schwerer klinischer Symptomatik^{2,250} einher und bedarf einer unmittelbaren diagnostischen Aufarbeitung und Therapie, so dass sich in beiden Fällen die Fragestellung der Studie nicht stellt.

Das Vorhandensein weiterer Missbildungen wurde ausgeschlossen, da andere kongenitale Herzmissbildungen gleichfalls eine kardiale Belastung auslösen und dadurch ebenfalls erhöhte NT-proBNP-Werte verursachen können^{75,90,197}. Die Häufigkeit und Art der parallel bestehenden kongenitalen Herzerkrankungen ist in der Literatur sehr variabel und würde möglicherweise die Studieninterpretation beeinflussen, daher wurden diese exkludiert. In der aktuellen Studie handelte es sich um drei Tiere mit zusätzlicher Subaortenstenose und einem Patienten mit peritoneo-perikardialer Hernie. Die Subaortenstenose wird in weiteren Studien ebenfalls in Kombination mit einem PDA angetroffen (6 %²⁴³ bzw. 14%¹⁹⁶). Bei Tieren mit alleiniger mittel- bis hochgradiger Subaortenstenose wurden in einem Abstract⁷⁵ sehr hohe NT-proBNP-Werte vorgestellt, die vergleichbar zu Tieren im kongestiven Herzversagen waren. Prinzipiell könnte der Einschluss von Tieren, die in Folge anderer kongenitaler Erkrankungen erhöhte Werte vor Erreichen der Lungenkongestion aufweisen (z.B. Subaortenstenose⁷⁵ oder Pulmonalstenose^{90,197})

zu einer geringeren Spezifität führen. Dies wäre in der vorliegenden Studie nicht der Fall gewesen, da bei allen drei Tieren mit zusätzlicher Subaortenstenose die NT-proBNP-Werte über 2613 pmol/l lagen und alle diese Tiere eine alveoläre Lungenzeichnung aufwiesen. Eine Inklusion dieser Tiere hätte damit bei einem Cut-off-Wert > 1332 pmol/l zu einer höheren Sensitivität (von 54 % auf 63 %) bei unveränderter Spezifität geführt. Der Ausschluss der Perikardhernie sollte keinen Einfluss auf die Studie haben, da sie keinen Wandstress induziert und damit die NT-proBNP Bildung nicht signifikant beeinflussen sollte.

Es erfolgte ein strikter Ausschluss der Patienten, bei denen eine akute Änderung der Vortherapie erfolgt war. Ähnlich dazu wurden in einer großen humanmedizinischen Studie (PRIDE study = ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) zur Unterscheidung von Dyspnoe-Ursachen mit Hilfe von NT-proBNP diejenigen Patienten ausgeschlossen, die in einem Zeitraum vor der Blutprobenentnahme von mehr als 2 Stunden eine zusätzliche Dosis eines Schleifendiuretikums erhalten hatten¹¹⁹. In einer aktuellen Studie zu erworbenen Herzerkrankungen des Hundes und NT-proBNP²⁰⁹ wurde dies nicht durchgeführt, auf die potentiellen Folgen wird unten eingegangen.

Ein Ausschluss aller langfristig vorbehandelten Patienten (wie bisher in allen anderen klinischen Studien) war nicht möglich, da es sich hierbei um eine Studie in einer Überweisungsklinik handelt und die meisten dieser Patienten vom überweisenden Tierarzt bereits chronisch vortherapiert sind, um eine größtmögliche Stabilität des Patienten bis zum Zeitpunkt der ätiologischen Behandlung des PDA zu erreichen. Ein Einfluss dieser chronischen Vortherapie kann also in unserer Studie nicht ausgeschlossen werden. Beim Menschen ist bekannt, dass die NT-proBNP/BNP-Werte unter chronischer Therapie deutlich absinken, hier wird anhand serieller Messungen versucht, das Risiko einer erneuten Dekompensation abzuschätzen^{71,215}. Es ist also möglich, dass Hunde in unserem Patientengut niedrigere NT-proBNP-Werte aufwiesen, da sie eine angemessene Vortherapie erhalten und darauf angesprochen hatten.

Eine akute Therapieänderung erfolgte in unserer Klinik bei schwerer Dyspnoe sowie röntgenologischen Stauungserscheinungen und beinhaltete in den meisten Fällen eine Erhöhung der Furosemid-Dosis, häufig in Form einer Dauertropfinfusion, da hierbei der größere diuretische Effekt zu erwarten ist⁴. Der Einfluss des Furosemid-Dauertropfs auf NT-proBNP beim Hund ist bisher nicht evaluiert. Anzunehmen ist, dass durch gesteigerte renale Elimination bzw. die Volumenentlastung die NT-proBNP-Werte deutlich abfallen. Eine experimentelle Arbeit untersuchte den Einfluss von Volumenbelastung mit anschließender Diurese auf hämodynamische Parameter und natriuretische Peptide bei 6 Hunden¹¹¹. Hierbei zeigte sich unter Volumenbelastung ein signifikanter Anstieg der NT-proBNP-Werte, um dann nach Furosemid-Gabe wieder abzufallen. Der Abfall der Werte erreichte keine Signifikanz, allerdings erfolgte die letzte NT-proBNP-Messung auch bereits eine Stunde nach der Diurese. Außerdem lagen die NT-proBNP-Werte dieser Hunde selbst bei Volumenbelastung meist unter < 1000 pmol/l. Es ist also unklar, wie stark der Abfall bei höherer Furosemid-Dosis oder Verwendung einer Dauertropfinfusion und bei höheren NT-proBNP-Ausgangswerten sein kann. Um diesen akuten Einfluss auf die NT-proBNP-Bestimmung zu vermeiden, wurden diese Tiere aus der eigenen Studie ausgeschlossen.

Der Ausschluss von Hunden mit einer Kreatininerhöhung über das Doppelte wurde durchgeführt, da eine Erhöhung der NT-proBNP Werte bei Hunden mit Niereninsuffizienz beschrieben ist^{191,200}. Ähnliche Ausschlusskriterien sind in anderen Studien zu NT-proBNP zu finden^{12,177,209}.

Im Gegensatz zu einer aktuellen Studie bei erworbenen Herzerkrankungen des Hundes²⁰⁹ wurden Hunde mit schweren Arrhythmien nicht ausgeschlossen, da ansonsten Hunde mit dem beim PDA relativ häufig im dekompenzierten Stadium vorkommenden Vorhofflimmern²⁰³ aus der Auswertung gefallen werden.

4.1.2 Einteilung in die Gruppe Kongestion versus Nicht-Kongestion

In die Einteilung Kongestion oder Nicht-Kongestion ging nur das alveoläre Lungenödem ein, da ersteres die Patienten sind, die sicher mit einer diuretischen Therapie und einem baldigen Verschluss behandelt werden sollten. Zudem ist diese Entscheidung konstanter zwischen Untersuchern mit unterschiedlichem Ausbildungsstand¹⁰⁵. Andere Studien teilen die radiologische Stauung in vier¹⁵¹ oder auch fünf⁹⁷ Schweregrade ein oder verwenden ein Punktesystem bei der Auswertung von Thoraxröntgenaufnahmen²⁰⁹. Allerdings ging gerade in dieses Punktesystem auch die radiologische linke Vorhofgröße mit ein, ein Parameter, der in der vorliegenden Arbeit später echokardiographisch evaluiert und verglichen werden sollte, und nicht bereits in die radiologische Beurteilung des kongestiven Herzversagens mit eingehen sollte.

4.1.3 Schweregrad-Einteilung der Herzinsuffizienz

Die aktuelle Studie nutzte die Einteilung des Schweregrads der Herzinsuffizienz entsprechend einem modifizierten humanmedizinischen Schema der New York Heart Association (NYHA)¹¹⁰. Der Grund diese, und nicht die in der Tiermedizin weit verbreitete Klassifikation (International Small Animal Cardiac Health Council - ISACHC)¹¹⁷ zu nutzen, war, dass erstere unabhängig von weiterer Diagnostik und zweite abhängig von radiologischer oder echokardiographischer Untersuchung ist. Letzteres würde einen Vergleich zwischen Herzgröße (radiologisch bzw. echokardiographisch) und anamnestischer Einteilung unsinnig machen.

4.1.4 Klinische Untersuchung

In der aktuellen Arbeit wurden von den klinischen Parametern nur die Herzfrequenz und die Atemfrequenz erfasst, da diese quantitativen Parameter objektiv gemessen werden können. Ein gleiches Vorgehen ist kürzlich bei erworbenen Erkrankungen beschrieben²⁰⁹. Pathologische Lungenauskultationsbefunde (z.B. Rasselgeräusche)

wurden in beiden Arbeiten nicht untersucht, dies wird durch eine aktuelle Publikation⁸⁷ unterstützt, in welcher der Nachweis von Rasselgeräuschen nur bei etwa 1/3 der Hunde mit kongestiver Herzinsuffizienz möglich war.

4.1.5 Röntgenauswertung

Die Herzgröße wurde anhand des Vertebral Heart Size (VHS) nach dem Original-System BUCHANAN und BÜCHELER beurteilt³². Dieses System dient der Objektivierung der Herzgröße im Röntgen und zeigt eine gute Korrelation zu echokardiographischer Herzvergrößerung¹⁶⁹. Es kann unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers einfach durchgeführt werden, eine gewisse Inter-Observer-Variabilität (Variationskoeffizient 2,0 - 2,7 %) ist allerdings beschrieben^{104,169}. Zudem ist der VHS-Wert über die Wachstumphase des Hundes konstant²²³.

Die Messung erfolgte bei allen Patienten in der rechts-anliegenden latero-lateralen Aufnahme, da deutliche Unterschiede für rechts- und links-anliegende^{18,89,129} und dorso-ventrale und ventro-dorsale Thoraxaufnahmen^{18,32} beschrieben wurden. Insbesondere finden sich signifikant höhere Werte bei rechts-anliegenden Aufnahmen als bei links-anliegenden^{18,89,129}.

Es wurde neben der reinen Messung des VHS ein neuer Rechenwert zur Beurteilung der Herzgröße (VHS-I) angewendet. Dies war sinnvoll, weil bei bestimmten Rassen^{18,129,135} bzw. Rassengruppen (Kurzbrustrassen)³² andere Normwerte als bei der gemischten Population³² beschrieben sind. Durch die Berechnung der Herzvergrößerung in Relation zum Mittelwert der jeweiligen Rasse wurde dieses Phänomen berücksichtigt. Bei einem Golden Retriever wurde aufgrund des vergleichbaren Körperbaus der Durchschnittswert der Labrador Retriever eingesetzt.

Während der rassespezifische Mittelwert¹³⁵ anhand von rechts-lateralen Aufnahmen bestimmt wurde, wurden in der unselektierten Population³² links- sowie rechts-

anliegende Aufnahmen verwendet, obwohl in dieser Studie bereits auffiel, dass der Herzschatten in der rechts-anliegenden Aufnahme signifikant größer ist. Dass der generelle Durchschnittswert dadurch für die eigene Studie, in der nur rechts-anliegende Thoraxaufnahmen verwendet wurden, falsch niedrig ist, kann nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren waren in beiden Gruppen einige Mischlinge vertreten, auch hier ist unklar, ob bei diesen Tieren durch eine nahe Verwandtschaft mit bestimmten Rassen ein anderer Durchschnittswert hätte verwendet werden müssen.

4.1.6 EKG

Es erfolgte eine Rhythmusanalyse des EKG über 3 Minuten, da dies das Basisverfahren in der Praxis zur Aufdeckung und Klassifizierung von Rhythmusstörungen ist²³⁸. Ein Holter-EKG zur Detektion temporärer Arrhythmien wurde im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt, es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass bei diesen Patienten temporäre Arrhythmien vorlagen, die hämodynamische Parameter und NT-proBNP beeinflussen konnten.

4.1.7 Herzultraschall

Die zweidimensionale Echokardiographie sowie die M-Mode-Messungen erfolgten in Standard-Schnittebenen^{195,236}. Es gibt verschiedene Methoden, die M-Mode-Messungen für den Vergleich von Patienten unterschiedlicher Rasse, Gewicht und Körpergröße zu standardisieren. Neben der Entwicklung rassespezifischer Referenzbereiche wurde versucht die Messwerte in Relation zu Körpergröße oder Körpergewicht zu setzen¹²⁴. Eine neuere Arbeit verwendet als Bezugspunkt den anhand des Körpergewichts berechneten oder gemessenen Aortendurchmesser³⁰. In der aktuellen Studie wurden die Methode des Allometric Scaling⁴⁹ verwendet. Vorteil der Methode ist, dass Hunde verschiedenen Körpergewichtes miteinander verglichen werden können, zudem wurden die Normwerte anhand einer großen Fallzahl erstellt

und zeigen geringere Streuung als bei anderen Studien⁴⁹, beides zusammen führt zur großen Verbreitung dieser Methode.

Eine Evaluation eines Index für den Wandstress wurde in dieser Studie eingesetzt, da erhöhter Wandstress eine der Hauptursachen für eine vermehrte BNP-Synthese darstellt²⁴². Basierend auf einer frühen Humanarbeit⁹² wurde der Quotient aus Hinterwanddicke zu Ventrikelradius (h/R) berechnet, dieser wurde bereits in zwei Arbeiten zur Mitralklappeninsuffizienz^{26,143} beim Hund angewendet. Die oben bereits erwähnte Arbeit zum Allometric scaling⁴⁹ gibt den Kehrwert an und ermöglicht daher die Angaben eines Normbereiches basierend auf einer großen Population (0,30 – 0,69).

Ein ähnlicher Parameter ist die Relative Wall Thickness (RWT), in der als Nenner der Mittelwert aus Septum und Wanddicke eingeht, dieser wurde bereits bei Hunden mit PDA⁸ und bei Hunden mit experimentell geschaffener Aortenstenose¹¹² angewendet. Da eine asymmetrische Wandentwicklung beim PDA des Hundes nicht zu erwarten ist, wurde in dieser Arbeit der Quotient $h/R = WS$ eingesetzt, der nur die Hinterwandstärke verwendet, da die Verwendung einer geringeren Anzahl von Messwerten auch die Anzahl der potentiellen Fehlerquellen durch Messungenauigkeiten reduziert.

Bei der Volumenbelastung des linken Herzens durch den PDA kommt es neben der linksventrikulären Erweiterung auch zur linksatrialen Erweiterung, häufig im Zuge der Entwicklung einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Der linke Vorhof wird in Relation zum Aortendurchmesser gestellt, dieser Quotient kann entweder aus den M-Mode- oder aus den B-Bild-Messungen¹⁰³ errechnet werden. In der Studie zur Evaluierung der B-Bild-Messung wurde diese Methode als sensitivere Methode zum Nachweis einer Vorhofvergrößerung beschrieben, in diese Studie gingen allerdings nur Hunde einer Rasse (Cavalier King Charles Spaniel) ein¹⁰³.

Einige der Hunde der eigenen Studie wurden vom Vergleich der NT-proBNP-Werte und echokardiographischen Messung aufgrund einer Intensivierung der diuretischen Therapie ausgeschlossen. Dies war sinnvoll, da die Verabreichung von Furosemid eine signifikante Reduktion von echokardiographischen Messwerten und Dopplermessungen (LA, LVDd, Maximale Einstromgeschwindigkeit an der Mitralklappe) beim gesunden Hund⁷⁹ nach sich zieht. Dies konnte auch bei Dopplerechokardiographischen Daten bei Hunden mit experimenteller Mitralklappeninsuffizienz²²⁹ gezeigt werden.

4.1.8 Herzkatheter

Bei allen Hunden wurde eine Herzkatheteruntersuchung im Rahmen der interventionellen Therapie des PDA durchgeführt. Aus den hier erfassten Parametern wurde der Shuntquotient im Hinblick auf eine mögliche Korrelation mit NT-proBNP ausgewertet.

Der Nachteil dieser Methodik ist eine geringe Sensitivität¹²³, zudem muss zur Auswertung des Shuntquotienten bei einem FiO₂ von 21 % gearbeitet werden, so dass diese Messung bei schwer dekompenzierten Patienten mit anhaltender Lungenstauung nicht möglich ist. Außerdem erfordern die mehrfachen Blutentnahmen ein gewisses Mindest-Körpergewicht.

Auf die Auswertung von Druckwerten (z.B. Pulmonalarteriendruck oder Wedge-Druck) wurde verzichtet, da diese von zahlreichen in der vorliegenden Studie nicht standardisierten Faktoren beeinflusst sind, z.B. Therapie mit Furosemid²²⁹ und Beatmungsdruck¹⁵⁷.

4.1.9 Troponin I-Bestimmung

Diese Arbeit verwendete Serum zur Troponin I-Bestimmung, da bei der Verwendung von Heparin-Plasma eine Erniedrigung abhängig von der Heparin-Konzentration beschrieben wurde¹⁸³. Eine mögliche Degradation von Troponin I bei Raumtemperatur¹⁸³ wurde durch die schnelle Probenverarbeitung (Separation, Einfrieren innerhalb von 30 Minuten) minimiert.

Als Testsystem wurde im externen Labor ein CLIA verwendet, dabei handelt es sich um einen ultrasensitiven Test aus der Humanmedizin. Dieser Test wurde bisher auch in zwei Arbeiten beim Hund beschrieben^{173,213}. Gesunde Hunde wiesen einen Wert $\leq 0,049 \mu\text{g/l}$ ¹⁷³ in Serum bzw. im Heparin-Plasma $\leq 0,052 \mu\text{g/l}$ ²¹³ auf, so dass für die eigene Studie ein Referenzwert $\leq 0,050 \mu\text{g/l}$ für Troponin I angenommen wurde.

Der Einsatz eines sensitiven Testsystems ist wichtig, da in Arbeiten bei Hunden mit PDA nur in Einzelfällen eine Erhöhung von Troponin I beschrieben wurde³⁵. Mit einer unteren Nachweisgrenze von $0,04 \mu\text{g/l}$ lag dieser Test geringgradig unter den Nachweisgrenzen der verwendeten Tests in den bisherigen Arbeiten zu Troponin I beim Hund mit PDA mit $0,05 \mu\text{g/l}$ ²¹⁸ und $0,07 \mu\text{g/l}$ ³⁵.

4.1.10 NT-proBNP-Bestimmung

In der aktuellen Studie wurde die Bestimmung mit dem einzig verfügbaren hundespezifischen Test für NT-proBNP durchgeführt, da die Humantests keine ausreichende Kreuzreaktion zeigen, die Messung in vielen Einsendelabors verfügbar ist und der Test für die Fragestellung der Studie sinnvoll erschien. Die Messung des atrialen natriuretischen Peptides bzw. dessen N-terminalen Gegenparts wurde nicht durchgeführt, da verschiedene Tests auf dem Markt sind und die Messung kaum in Einsendelabors angeboten wird. Außerdem besitzt ANP bzw. NT-proANP eine schlechtere diagnostische Wertigkeit im Vergleich zu BNP bzw. NT-proBNP^{27,48,181}.

In der eigenen Arbeit wurden ausschließlich Serumproben zur NT-proBNP-Analyse verwendet. Die Werte sollten mit Daten aus EDTA-Plasma vergleichbar sein, da in der initialen Studie zum Test beim Hund keine signifikanten Unterschiede der Werte auftraten²⁷. Da eine deutliche Reduktion von NT-proBNP bei der Lagerung bei Raumtemperatur beschrieben ist^{47,72}, wurden die Proben innerhalb von 30 Minuten nach der Entnahme abzentrifugiert und gefroren. Ein vergleichbares Vorgehen wird in den meisten aktuellen Studien durchgeführt^{79,178,209}.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Patienten

Insgesamt gingen 28 Hunde in diese Studie ein. Für den Vergleich dieser Patienten mit denen anderer Arbeiten wurden im Folgenden dominierend Studien der letzten 10 Jahre verwendet, die mindestens 15 Patienten einschlossen. 13 Patienten (46 %) der vorliegenden Arbeit wiesen eine alveoläre Lungenstauung auf. Dieser Prozentsatz liegt deutlich höher als in anderen Studien, in denen der Anteil von Patienten mit radiologischem Lungenödem mit 7 – 32,0 %^{1,86,171,198,243} angegeben wird. Es gibt verschiedene mögliche Ursachen für diese Differenz, so war das Alter unserer Patienten (Median 15,4 Monate) im Vergleich zu der Mehrzahl der anderen aktuellen Publikationen (Median zwischen 4,5 und 7 Monaten)^{1,21,37,86,115,171,198,220,243} deutlich höher. Lediglich eine weitere amerikanische Studie¹⁷¹ sowie eine frühere Arbeit aus eigenem Haus²⁰³ beschreiben ein ähnliches Patientenalter (13 bzw. 11,1 Monate).

Warum so viele unserer Patienten in bereits fortgeschrittenem Alter waren, ist unklar. Mögliche Ursachen sind die für den Besitzer fehlende offensichtliche Symptomatik, da sich die meisten Tiere im Stadium 1 der NYHA-Klassifikation befanden, und das Scheuen der mit dem Eingriff verbundenen Kosten und Risiken. Da das Alter in beiden Gruppen (mit bzw. ohne Kongestion) nicht unterschiedlich war und auch in zwei Studien zum „alten Hund“ mit PDA nicht so viele kongestive Patienten

vorkamen (19 %²⁴⁴ bzw 21,4 %⁸⁵), ist das Alter vermutlich nicht der entscheidende Faktor.

Eine andere mögliche Erklärung für die fortgeschrittene Lungenkongestion ist der relativ große Ductusdurchmesser und der damit verknüpfte hohe durchschnittliche Shuntquotient der aktuellen Studie.

Im Vergleich zu vielen amerikanischen Studien wiesen unsere Patienten ein geringgradig höheres medianes Körpergewicht von 11,8 kg versus 4,1 - 7,4 kg^{1,21,37,86,114,198,220} auf. Dies kann daran liegen, dass in dieser Arbeit große Rassen wie der Deutsche Schäferhund sowie der Labrador Retriever häufiger vertreten waren. Eine weitere Arbeit aus eigenem Haus²⁰³ sowie eine britische Studie²⁴³ weisen ebenfalls ein höheres medianes Körpergewicht (11,5 und 17,6 kg) auf, vermutlich wegen der unterschiedlichen Rassenverteilung in der Hundehaltung in Europa im Vergleich zu Amerika. Eine andere Erklärung ist das höhere Alter der Hunde der vorliegenden Arbeit, so dass viele Tiere in der vorliegenden Studie bereits ausgewachsen waren.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung zeigt sich in dieser Arbeit die bereits bekannte Geschlechtsprädisposition für weibliche Tiere^{126,182} mit einem deutlich erhöhten Anteil weiblicher Tiere von 79 %, vergleichbar zu den zitierten Studien, in denen der Anteil zwischen 60 und 87 % liegt^{1,21,37,86,115,171,198,203,220,243}.

4.2.2 Diagnostik der Kongestion beim PDA

4.2.2.1 NYHA-Klassifikation

Junge Hunde mit angeborenen Herzerkrankungen erscheinen trotz schwerer Folgeerscheinungen und drohender Dekompensation für den Besitzer häufig asymptomatisch¹⁸². Diese Aussage wird von den Ergebnissen der aktuellen Studie bestätigt, so zeigen 44 % der für den Besitzer asymptomatischen Hunde (NYHA 1) im Röntgen ein alveoläres Ödem.

Offensichtlich ist eine Beurteilung der Leistungsfähigkeit beim jungen Hund für den Besitzer schwierig. Mögliche Ursachen können in der Unerfahrenheit des Besitzers liegen, oder aber auch mit der Tatsache begründet sein, dass diese Hunde von Geburt an mit diesem Defekt leben und eine eigentliche Leistungsschwäche als ruhiger Charakter fehlinterpretiert werden kann. Viele Besitzer von jungen Hunden, bei denen in der eigenen Arbeitsgruppe ein Verschluss des PDA durchgeführt wurde, berichten über eine deutliche Aktivitätszunahme nach dem Eingriff und erkennen dadurch erst im Nachhinein die zuvor bestandene Leistungseinschränkung. Ähnliches wurde kürzlich bei der Behandlung der Pulmonalstenose mittels Ballondilatation beim Hund beschrieben¹⁰⁹.

Insgesamt waren 43 % der Hunde für den Besitzer klinisch auffällig. Eine respiratorische Symptomatik wurde häufiger in der Gruppe mit radiologischer Stauung beschrieben, Hunde ohne radiologische Stauung fielen häufiger durch Leistungsschwäche auf. Der Anteil symptomatischer Tiere liegt damit etwas über den Angaben der meisten aktuellen Studien, in denen eine Symptomatik wie Husten, Dyspnoe und Leistungsschwäche mit 11 - 29 % angegeben wird^{37,86,171,198,243} und kann mit dem größeren Anteil an Patienten mit radiologischer Stauung (s.o.) begründet werden.

4.2.2.2 Klinische Daten

Von den klinischen Befunden wurden insbesondere die Herzfrequenz sowie die Atemfrequenz im Hinblick auf die Detektion der Stauung ausgewertet.

Pathophysiologisch steigt mit zunehmender Herzinsuffizienz der Sympathikustonus und führt zu einer Erhöhung der Herzfrequenz⁵⁶, dies wurde bei Hunden im kongestiven Herzversagen verschiedener Ursachen bewiesen^{87,232}. Eine Sinustachykardie ist bei 52 % der Hunde mit PDA beschrieben, allerdings ohne Angabe, ob gleichzeitig bereits eine Kongestion vorlag². In der vorliegenden Arbeit

konnte anhand der Herzfrequenz nicht zwischen Hunden mit bzw. ohne Kongestion unterschieden werden, da die beiden Gruppen keine signifikant unterschiedliche Herzfrequenz aufwiesen. Die Angaben in der Literatur sind different, da auch bei der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz im Stadium der Kongestion einmal gezeigt werden konnte²³² dagegen in der zweiten Studie nicht detektiert wurde²⁰⁹. Interessanter weise konnte die letzte Arbeitsgruppe eine Herzfrequenzerhöhung bei Hunden mit Dilatativer Kardiomyopathie im Stadium der Kongestion nachweisen. Es bleibt daher zu spekulieren, ob der Effekt erkrankungsspezifisch oder etwa größen- oder rassenabhängig auftritt.

Auffallend sind in der vorliegenden Studie zwei Tiere mit einer Herzfrequenz von 80/Minute in der Gruppe des kongestiven Herzversagens. Welpen können in den ersten Wochen aufgrund eines verminderten Sympathikustonus auf Hypoxie nicht mit einer adäquaten Herzfrequenzsteigerung reagieren⁹³. Dies kann allerdings bei diesen beiden Hunden nicht als Erklärung dienen, da beide Hunde älter als 16 Monate waren. Mögliche Ursachen einer Bradykardie im Herzversagen sind zum einen das Versagen der Kompensationsmechanismen oder eine beim Huhn bereits experimentell nachgewiesene Bradykardie unter schwerer Hypoxie³⁶. Eine andere Möglichkeit wäre der Einfluss der Therapie, wobei nur einer der Hunde eine möglicherweise frequenzbeeinflussende Therapie (Digitalis, allerdings in niedrigem Dosisbereich) erhielt. In der nicht-kongestiven Gruppe finden sich einige Tiere mit hoher Herzfrequenz, diese ist vermutlich als aufregungsbedingt einzuschätzen, oder die Volumenbelastung des linken Herzens führte zu einer kompensatorischen Steigerung der Herzfrequenz, bereits bevor sich eine Lungenkongestion manifestierte.

In der aktuellen Studie war die Atemfrequenz deutlich besser geeignet, eine Lungenkongestion zu detektieren (AUC 0,75, Cut-off > 40/min). Ähnliches fand eine aktuelle Arbeit sowohl bei der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz als auch bei der Dilatativen Kardiomyopathie (AUC 0,94 bzw. 1,00, Cut-off: 41 bzw. 35 /min)

Wichtig ist jedoch zu bemerken, dass in der aktuellen Studie bei rund 30% der Tiere wegen Hechelns keine Atemfrequenz ermittelt werden konnte. Dieser Prozentsatz könnte eventuell durch eine wiederholte Untersuchung verbessert werden, wie dies in der vorhin erwähnte Arbeit durchgeführt wurde (bei ca. 20 % der Patienten Ermittlung der Atemfrequenz nicht möglich)²⁰⁹, es mag aber auch sein, dass Junghunde per se mehr hecheln als adulte Tiere.

Zusammen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ergibt die Atemfrequenz bei Hunden mit verschiedenen Herzerkrankungen einen Hinweis auf das Vorliegen einer Kongestion, sie kann jedoch bei einigen Tieren unter Kliniks- oder Praxisbedingungen aufgrund der Aufregung schwer zu ermitteln sein. Es empfiehlt sich daher beispielsweise die Protokollierung der Ruhe-Atemfrequenz der Hunde in gewohnter Umgebung durch den Besitzer, wie es bei Hunden mit erworbenen Herzerkrankungen schon empfohlen wird^{193,209}.

4.2.2.3 VHS-Messung

VHS-Messungen wurden in einigen Studien bei Hunden mit PDA bereits durchgeführt^{1,8,50,86,198,220,243}. In den Arbeiten zeigen sich deutliche erhöhte VHS-Werte bei Hunden mit PDA im Vergleich zum Referenzwert, mit Mittel- bzw. Medianwerten zwischen 11,4 und 12,5^{1,8,50,86,198,220,243}. Der Mittelwert aller Hunde dieser Studie lag mit 12,0 im oberen Bereich der oben genannten Studien und zeigt, dass unsere Patienten ähnlich schwer erkrankt waren wie die in früheren Studien.

Der Zusammenhang von VHS und Dekompensation wurde in keiner der oben genannten Arbeit angegeben. Die Original-VHS-Messung³² hatte in der vorliegenden Studie bei Patienten mit PDA mit einem AUC-Wert von 0,87 eine gute Genauigkeit zur Diagnose von alveolärer Stauung. Ein Cut-off-Wert > 11,2 ergab eine Sensitivität von 92 % und Spezifität von 53 %. Ähnliche Werte wurden in einer italienischen Studie bei Hunden mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz und Husten zur Diagnose einer kardialen Beteiligung gefunden⁹⁵; ein Cut-off-Wert von > 11,4 zeigte

bei dieser Studie eine Sensitivität von 92 % sowie eine Spezifität von 75 % (AUC = 0,92).

Die diagnostische Wertigkeit der radiologischen Herzvergrößerung konnte in der vorliegenden Studie durch die Berechnung eines neuen Index (VHS-I) unter Berücksichtigung rassespezifischer Mittelwerte verbessert werden (AUC = 0,95; Cut-off > 1,19, Sensitivität 85 %, Spezifität 93 %). Die Berechnung des VHS-Index wirkte sich vor allem auf die Gruppe der nicht-kongestiven Patienten aus, hier befanden sich drei Hunde der Rasse Labrador Retriever, ein Golden Retriever sowie ein Cavalier King Charles Spaniel. In einer englischen Referenzstudie wurde für den Labrador Retriever ein Mittelwert des VHS von 10,8 angegeben, für den Cavalier King Charles Spaniel von 10,6¹³⁵, letzteres wurden in einer schwedischen Arbeit mit einem VHS von 10,8 bestätigt¹⁰⁴. Diese Werte liegen damit weit über dem Mittelwert (9,7) der unselektierten Population³², welcher sich mit den Mittelwerten von Deutschem Schäferhund und Yorkshire Terrier deckt¹³⁵. Die Anwendung des Labrador Referenzwertes auf die Rasse Golden Retriever wurde aufgrund ihres ähnlichen Körperbaus durchgeführt. Unterstützt wird dieses Vorgehen durch die Entwicklung des VHS bei dem Golden Retriever in der vorliegenden Studie, der ein Jahr nach vollständigem PDA-Verschluss bei normalem diastolischen Ventrikeldurchmesser einen VHS von 11,5 aufwies.

Nur 2 Mischlingshunde wurden mit einem VHS-I von 1,14 bzw. 1,16 nicht detektiert, es bleibt zu spekulieren, ob sich in diesen beiden Hunden nicht eventuell Rassen verbergen, die einen etwas geringeren VHS-Referenzwert aufweisen.

Beim Cavalier King Charles Spaniels mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz ist der Zusammenhang zwischen radiologisch nachgewiesener Herzvergrößerung und Dekompensation bereits mehrfach beschrieben. So führt eine Kardiomegalie zu einer signifikant kürzeren Zeitdauer bis zur Entwicklung eines kongestiven Herzversagens¹³², und in den letzten Monaten vor der Dekompensation kommt es zur signifikant schnellsten VHS-Zunahme, was zu den höchsten VHS-Werten (Median ca. 13,3) zum Zeitpunkt der Dekompensation führt¹⁴⁸.

Auch in einer gemischten Hundepopulation mit klinisch manifester degenerativer Mitralklappeninsuffizienz waren deutlich erhöhte VHS-Werte zu finden und die Erhöhung war signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert⁹⁷. Inwiefern diese bei Hunden mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz nachgewiesenen Zusammenhänge zum VHS ebenfalls auf Hunde mit PDA zutreffen, ist ungeklärt. Aber es kann spekuliert werden, dass ähnlich wie bei der Mitralklappeninsuffizienz auch beim PDA unmittelbar vor der Kongestion diese radiologische Herzvergrößerung bereits beobachtet werden kann, so dass Hunde mit einem hohen VHS ohne radiologische Stauungsanzeichen ebenfalls beschleunigt zu einer ätiologischen Therapie überwiesen werden sollten, um eine drohende Dekompensation zu verhindern.

Ein Einfluss der medikamentellen Vortherapie auf den hier gezeigten Zusammenhang zwischen VHS und Lungenkongestion scheint unwahrscheinlich. Zwar sind einige der Hunde mit Pimobendan behandelt worden, welches bei der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz zur Abnahme des VHS geführt hat²⁵⁶, in der genannten Studie hat sich aber gleichzeitig die klinische Symptomatik verbessert, was auf eine Verminderung der Stauung zurückzuführen ist.

Ein PDA-Verschluss führt zur Reduktion des VHS^{8,50,220}, zukünftige Fragestellung könnte sein, ob die Initial-Werte vor Therapie oder aber die fehlende Normalisierung nach Verschluss zur Prognoseabschätzung bzw. zur Therapiemodifikation beim Hund geeignet sind.

4.2.2.4 Rhythmusstörungen im EKG

Tachykarde Arrhythmien fanden sich in 4/5 Fällen in der kongestiven Gruppe. Dies deckt sich mit den Ergebnissen eines aktuellen Abstracts, in dem Rhythmusstörungen häufiger bei schwer erkrankten Tieren gefunden wurden¹⁷⁴.

Bei allen Hunden wurden die später im EKG detektierten Rhythmusstörungen bereits klinisch erfasst. Daraus lässt sich ableiten, dass die klinische Detektion einer tachykarden Rhythmusstörung eine Lungenkongestion sehr wahrscheinlich macht.

4.2.2.5 NT-proBNP beim gesunden Hund

Die physiologischen NT-proBNP-Werte der vorliegenden Studie (Median 240 pmol/l, Bereich 131 – 546) decken sich sehr gut mit denen aktueller Abstracts und Publikationen, liegen jedoch deutlich höher als die der ersten Herstellerangaben, welche zusammen mit der Arbeitsgruppe von BOSWOOD und Mitarbeitern am Royal Veterinary College ermittelt wurden. Deren deutlich niedrigere Werte können durch die nicht standardisierte Probenaufbereitung erklärt werden. Gemäß der eigenen Ergebnisse und der anderer Studien^{42,177,200,230,232,254} kann ein oberer Referenzwert von etwa 500 pmol/l für herzgesunde Hunde angenommen werden. Einzelne Studien berichten über gesunde Hunde mit Werten im Bereich zwischen 600 und 1000 in Serumproben^{47,121}, die nach der Entnahme gefroren wurden und damit also wie in den meisten Studien üblich behandelt wurden. In einer englischen Studie wurde Serum sowohl vor als auch nach Einfrieren gemessen, die hohen Werte fielen nach dem Einfrieren auf⁴⁷. Die amerikanische Studie verwendete wie die meisten Arbeiten eingefrorene Proben und konnte hier ebenfalls im Serum hohe Werte detektieren¹²¹. Ob diese Werte mit dem Mitte 2008 produzierten empfindlicheren Test („Hot-Test“) zusammenhängen, kann derzeit noch nicht sicher gesagt werden.

4.2.2.6 NT-proBNP beim PDA

Die NT-proBNP Messung ist in der vorliegenden Arbeit mit einer AUC von 0,83 mäßig gut geeignet, eine schwere Lungenkongestion beim Hund mit PDA zu erkennen. Der Cut-off von > 1332 pmol/l ergab eine Sensitivität von 54 % und eine Spezifität von 93 % zur Detektion eines kongestiven Herzversagens, bei einem Screening-Test ist dagegen eine hohe Sensitivität erforderlich. Daher wurde zusätzlich ein Cut-off-Wert mit mindestens 90%iger Sensitivität errechnet, dieser lag bei > 480 pmol/l und zeigte eine Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 53 %.

Der Studienaufbau einer amerikanischen Studie zur Detektion des kongestiven Herzversagens bei Hunden mit DCM oder Mitralklappeninsuffizienz ist ähnlich zu dem unserer Studie und gleich in der statistischen Auswertung der Daten²⁰⁹. Bei Hunden mit DCM zeigte NT-proBNP eine AUC von 0,94, ein Cut-off-Wert von 2492 pmol/l ergab eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 82 % zur Detektion eines kongestiven Herzversagens. Bei Hunden mit Mitralklappeninsuffizienz war die AUC bei 0,83 vergleichbar mit der AUC der eigenen Studie, ein Cut-off-Wert von 1951 pmol/l ergab hier eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 86 %.

Betrachtet man die Gründe für eine NT-proBNP-Erhöhung so scheint es logisch, dass die Werte bei einer primären Ventrikelerkrankung (DCM) konstanter ansteigen als bei einer primären Volumenbelastung (Mitralklappeninsuffizienz bzw. PDA). Es gibt verschiedene theoretische Ansätze, den Unterschied zwischen den Hunden mit Mitralklappeninsuffizienz der amerikanischen Studie und unseren Hunden mit PDA zu erklären. So waren in der erstgenannten Studie ausschließlich klinisch auffällige Hunde vertreten. Dies führt durchschnittlich zu höheren Werten, andererseits wurden in der Studie 50 % der Hunde in den letzten 12 Stunden vor der Studie mit Furosemid behandelt, d.h. sie waren so schwer erkrankt, dass sie Furosemid brauchten, diese Hunde wurden bei uns ausgeschlossen. Letztlich lässt sich vermuten, dass Hunde mit einer reinen Hyperzirkulation und einer kompensierenden Ventrikelhypertrophie vermutlich trotz Lungenstauung einen eher geringen

Wandstress aufweisen als Hunde mit Linksherzrückwärtsversagen aufgrund einer Mitralklappeninsuffizienz.

NT-proBNP wurde bisher beim PDA des Hundes nur in einer japanischen Studie und einem amerikanischen Abstract mit geringen Patientenzahlen eingesetzt ($n = 9^8$ bzw. $n = 12^{90}$). In beiden Arbeiten diente es nicht der Diagnostik des kongestiven Herzversagens, sondern es wurde der Abfall von NT-proBNP im Therapieverlauf dokumentiert. In der japanischen Studie, in die 9 Tiere mit PDA eingingen, erkennt man anhand der Graphiken, dass alle Patienten ab ISACHC-Klasse II ($n = 7$), also Patienten mit zumindest milder Symptomatik, NT-proBNP-Werte > 500 pmol/l aufwiesen. 3 Patienten wurde in ISACHC-Klasse III eingeteilt, wiesen demnach sicher ein kongestives Herzversagen auf. Bei diesen Patienten fiel auf, dass neben 2 Patienten mit hohen Werten (> 2500 pmol/l) auch ein Patient trotz kongestivem Herzversagen, ähnlich zu den Patienten der vorliegenden Arbeit, einen unerwartet tiefen NT-proBNP-Wert im Bereich von $500 - 1000$ pmol/l aufwies.

Dies deckt sich mit den bei uns gefundenen relativ niedrigen Werten ($500-700$ pmol/l) bei 5 Hunden in der Gruppe mit Lungenstauung. Bei gesunden Hunden < 1 Jahr wurden zwar in einem Abstract signifikant niedrigere NT-proBNP-Werte als bei älteren Hunden gefunden⁷⁴, die NT-proBNP-Werte bei kongenitalen Herzerkrankungen unterschieden sich jedoch nicht in den verschiedenen Altersgruppen⁷⁴. Dies würde auch nicht die niedrigen Werte in der eigenen Studie erklären, da nur 2 dieser 5 Patienten jünger als 12 Monate waren. Eine Dauertherapie mit Herzmedikamenten führt beim Menschen bei gutem Ansprechen zur Erniedrigung der BNP- und NT-proBNP-Werte^{71,215}, jeder dieser 5 Hunde war mit einem ACE-Hemmer, und 3 der Tiere mit Furosemid in einer Dosierung zwischen $1,2 - 1,7$ mg/kg zweimal täglich vorbehandelt, dennoch zeigten alle Patienten eine deutliche Lungenkongestion. Niedrige NT-proBNP-Werte sind beim Menschen mit akutem Lungenödem, einem sogenannten Flash pulmonary edema (z.B. infolge Hypertension oder Koronararterienerkrankung) und bei häufig gleichzeitig erhaltener linksventrikulärer Funktion beschrieben^{52,146}. Inwieweit dies auch auf die eigenen

Patienten zutreffen kann, ist schwierig zu beurteilen. Alle Patienten zeigten eine Erweiterung des linken Ventrikels in der Diastole (LVDd-I über dem Referenzwert 1,85), bei 4 der Patienten war zusätzlich der linke Vorhof erweitert (LA/Ao > 1,5). Diese fortgeschrittenen echokardiographischen Veränderungen lassen eine akute Lungenstauung vergleichbar zum Flash pulmonary edema des Menschen eher unwahrscheinlich erscheinen, so dass die auffällig niedrigen Werte der Hunde mit Lungenödem und PDA weiterhin unklar bleiben. Postuliert werden könnte auch ein Fehlen der BNP-Synthese als Kompensationsmechanismus in der Entwicklung der Herzinsuffizienz dieser Patienten.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der eigenen Arbeit fallen weiterhin 2 Hunde in der nicht-kongestiven Gruppe mit ungewöhnlich hohen Werten > 1000 pmol/l auf. Mögliche Ursachen für einer NT-proBNP-Erhöhung unabhängig von der kardialen Belastung sind vielfältig, da BNP-Erhöhrungen beim Hund¹³⁷ und Mensch²⁴¹ bereits bei verschiedenen extrakardialen Erkrankungen beschrieben sind. Keiner dieser beiden Hunde zeigte eine zusätzliche klinische Erkrankung, hatte beispielsweise Entzündungshinweise in der Blutuntersuchung oder wies im Schall eine schwere pulmonale Hypertension auf, so dass die Ursache der NT-proBNP-Erhöhrung dieser Patienten unklar bleibt. Möglich sind zum Beispiel schwere temporäre Rhythmusstörungen, die nicht entdeckt wurden, da bei keinem dieser Patienten ein Holter-EKG vor Eingriff durchgeführt wurde. Echokardiographisch zeigten beide Tiere bereits deutliche Veränderungen des linken Ventrikels (LVDd-I > 2,0) und des linken Vorhofes (LA/Ao > 1,7). Diese Veränderungen lassen vermuten, dass die NT-proBNP-Erhöhrung eventuell einer radiologischen Dekompensation vorausgeht.

4.2.2.7 Troponin I beim PDA

Die Werte für Troponin I waren bei insgesamt 12/26 (46 %) Hunden über den publizierten Referenzwert^{173,213} von $\leq 0,05 \mu\text{g/l}$ erhöht.

In zwei weiteren Studien bei Hunden mit PDA fanden sich dagegen bei 0/15²¹⁸ oder 2/10³⁵ Erhöhungen über das dortige Detektionslimit von 0,05 bzw. 0,07 µg/l.

Gründe für die Unterschiede könnten der etwas sensitivere Test (Detektionslimit 0,04 µg/l), oder auch unterschiedlich schwer erkrankte Hunde sein. So zeigten beide Hunde in der italienischen Studie³⁵ neben den leicht erhöhten Troponin I Werten (0,29 und 0,39 µg/ml) zusätzlich Herzarrhythmien. Auch in unserer Studie waren Troponin I-Erhöhungen über den Referenzbereich etwas häufiger bei Hunden mit Rhythmusstörungen (3/5 = 60 %) als ohne solche (9/21 = 43 %) zu finden. Es bleibt jedoch offen, ob dieser Unterschied statistisch signifikant ist und wenn, ob diese Werte Ursache oder Folge der Rhythmusstörung waren.

Troponin I war in der vorliegenden Studie nicht geeignet, um zwischen kongestiven und nicht-kongestiven Hunden mit PDA zu unterscheiden. Es lagen zwar weniger der Proben der Tiere ohne Kongestion (5 / 14 = 36 %) als der Tiere mit Kongestion (7 / 12 = 58 %) oberhalb des Referenzbereiches ($\leq 0,05 \mu\text{g/l}$)^{173,213}, aber einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es nicht. In humanmedizinischen Studien wurde bisher Troponin T in der Diagnostik von Frühgeborenen mit hämodynamisch signifikantem PDA eingesetzt^{67,240}. Eine Arbeit bei Frühgeborenen mit Respiratory Distress Syndrom (RDS) (mit PDA n = 11 und ohne PDA n = 12) zeigte leicht erhöhte, nicht signifikant unterschiedliche Werte in beiden Gruppen²⁴⁰. In einer neueren Studie mit einer größeren Anzahl an Frühgeborenen und größtenteils schwerer Lungenfunktionsstörung (RDS) (n = 45 in der Gruppe mit PDA, n = 35 in der Gruppe ohne PDA) konnte dagegen signifikant höhere Troponin T-Werte bei hämodynamisch signifikantem PDA detektieren⁶⁷. Diese fielen nach Indomethacin-Therapie wieder ab. In einer Folgearbeit der gleichen Arbeitsgruppe⁶⁶ fanden sich signifikant höhere Troponin T-Werte bei Frühgeborenen mit PDA, die im weiteren Verlauf eine schwere Hirnblutung entwickelten oder verstarben, im Vergleich zu Frühgeborenen mit PDA ohne schwere Folgeerscheinungen.

Ursachen für die Troponin-Erhöhung beim PDA sind vielfältig, von einer reinen Erhöhung des Wandstress, über die Rhythmusstörungen bis zur Hypoxie durch die Lungenveränderungen. Ob beim Hund ähnlich wie beim Menschen¹⁶⁰ der Abfall des diastolischen Blutdruckes zu einer koronaren Minderdurchblutung führt, ist noch nicht untersucht.

4.2.3 Korrelation von NT-proBNP zu verschiedenen Parametern

NT-proBNP korreliert zu verschiedenen Parametern der Herzuntersuchung, dies wurde in mehreren Arbeiten zu erworbenen Erkrankungen beim Hund^{42,177,187,214,230,232} und zum PDA beim Menschen^{65,131} gezeigt, Angaben zum PDA beim Hund gibt es bisher nur in einer Studie an 9 Patienten⁸.

4.2.3.1 Korrelation von NT-proBNP zu radiologischen Daten

Eine signifikante Korrelation konnte zwischen NT-proBNP und dem VHS bzw. auch dem VHS-I mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,5963 bzw. 0,6065 gefunden werden. Der VHS spiegelt in der aktuellen Studie die hämodynamischen Veränderungen am Herz unter Volumenbelastung wieder, es kommt zur exzentrischen Hypertrophie mit Größenzunahme in der Quer- und Längsachse, der Auslöser für diese Veränderung ist ein erhöhter Wandstress, dieser induziert eine vermehrte BNP-Synthese. Die Korrelation von NT-proBNP und dem VHS wurde bereits in anderen Studien beim Hund mit dominierend erworbenen Herzerkrankungen^{177,178,230} bzw. in einer Arbeit beim PDA untersucht⁸. Die Korrelationskoeffizienten lagen vergleichbar zur eigenen Studie zwischen 0,55 und 0,61^{177,178,230} bzw. 0,63⁸. Die höchsten Koeffizienten fanden sich in Studien, in die ausschließlich Patienten mit Linksherzvolumenbelastung eingingen, so lag der Korrelationkoeffizient bei Hunden mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz bei 0,61²³⁰ und bei Hunden mit PDA bei 0,63⁸. Ein anderer Faktor für die gute Korrelation könnte die große Verteilungsbreite der Messwerte sein, da diese die Detektion einer

signifikanten Korrelation verbessert. So waren in beiden genannten Studien Tiere aus allen Stadien, von schwerst erkrankt (ISACHC III) bis hin zu gesund bzw. nach PDA-Verschluss, vertreten.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Studien zeigten zwei andere Arbeiten keine signifikante Korrelation von NT-proBNP zum VHS^{64,79}. In beiden Studien wurde nur ein relativ enges Spektrum der VHS- Messung einbezogen, da die eine Studie⁶⁴ nur Hunde mit AV-Klappeninsuffizienz im frühen Stadium (ISACHC-Klasse Ia und Ib) einschloss, und die andere Studie⁷⁹ ausschließlich Herzerkrankungen mit Dyspnoe, also schwere Stadien ausgewertet hat.

4.2.3.2 Korrelation von NT-proBNP und Echokardiographie

4.2.3.2.1 NT-proBNP und Ventrikeldimensionen

In der vorliegenden Arbeit konnte eine mäßige Korrelation zwischen NT-proBNP und dem Index des diastolischen linken Ventrikeldurchmessers mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,5529 gefunden werden. Ein geringgradig höherer Korrelationskoeffizient (0,59) von NT-proBNP zum diastolischen Index des linken Ventrikels fand sich lediglich in einer Studie, in die sowohl gesunde als auch an einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz unterschiedlich stark erkrankte Cavalier King Charles Spaniel eingingen²³², d.h. eine sehr homogene Patientengruppe mit einem ausreichend weiten Bereich der ausgewerteten Parameter.

Signifikante Korrelationen mit geringeren Korrelationskoeffizienten zu NT-proBNP wurden für den zur Aorta indizierten diastolischen Ventrikeldurchmesser bei Hunden mit verschiedenen erworbenen Herzerkrankungen (degenerative Mitralklappeninsuffizienz oder DCM; $r = 0,43$)¹⁷⁷ und für den nicht indizierten diastolischen Ventrikeldurchmesser bei Patienten mit kardial bedingter Dyspnoe und variablen Grunderkrankungen (dominierend degenerative Mitralklappeninsuffizienz; $r = 0,45$)⁷⁹ gefunden

Keine signifikante Korrelation zwischen NT-proBNP und diastolischem linken Ventrikeldurchmesser (indiziert zur Körperoberfläche) ließ sich in einem Abstract⁶⁴ über Hunde mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz zeigen, dies ist vermutlich auf die geringen Veränderungen im früheren Erkrankungsstadium (ISACHC-Klasse Ia und Ib) zurückzuführen.

Erstaunlicherweise konnte eine japanische Arbeit⁸ über NT-proBNP bei Hunden mit PDA im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie keine signifikante Korrelation zum diastolischen Ventrikeldurchmesser nachweisen. Ursache hierfür könnte sein, dass der Ventrikeldurchmesser absolut und nicht als Index ausgewertet wurde, zudem ist unklar, ob die Messungen zum Teil nach dem PDA-Verschluss durchgeführt wurden. Nach dem Verschluss nahm NT-proBNP um rund 60 %, der linke Ventrikeldurchmesser dagegen nur um etwa 10 % ab, bei Einbeziehung der Werte nach Verschluss ging vermutlich die Korrelation verloren.

In der aktuellen Arbeit war die Korrelation zwischen NT-proBNP und dem Index des systolischen Ventrikeldurchmessers signifikant ($r = 0,5674$). Zwei andere Arbeiten über erworbene Herzerkrankungen des Hundes¹⁷⁷ bzw. Hunde mit Dyspnoe verschiedener Ursache¹⁷⁷ fanden etwas schwächere Korrelationen ($r = 0,36$ bzw. $0,27$) zwischen NT-proBNP und unterschiedlichen Indizes des systolischen Ventrikeldurchmessers. Mitunter lässt sich auch keine signifikante Korrelation zum systolischen Durchmesser nachweisen, wie in einer Studie beim Hund mit mäßiger AV-Klappeninsuffizienz⁶⁴. Ursachen für die Unterschiede sind vermutlich verschiedene Erkrankungen und Erkrankungsstadien.

Auffällig ist in der eigenen wie auch in einer weiteren Arbeit¹⁷⁷, dass eine Korrelation von NT-proBNP zur radiologischen Herzgröße im Vergleich zum echokardiographischen Ventrikeldurchmesser höhere Korrelationskoeffizienten

aufweist. Zum einen geht in die Kurzachsenmessung des VHS unter Umständen die linke Vorhofgröße mit ein, die (wie weiter unten beschrieben) ebenfalls besser mit NT-proBNP korreliert. Zum anderen kann es daran liegen, dass der VHS im Unterschied zum linksventrikulären Durchmesser aus zwei Ebenen statt einer bestimmt wird und damit eine Vergrößerung verlässlicher detektiert³². Bestätigung findet diese Begründung in einer humanmedizinischen Arbeit⁶⁵, in der sich eine bessere Korrelation für die diastolische Volumenmessung in der 2D-Echokardiographie relativiert zur Körperoberfläche zeigte als für den diastolischen Durchmesser bezogen auf den Normwert (Z-score) ($r = 0,404$ bzw. $0,388$).

In der einzigen tiermedizinischen Arbeit⁴² zum Zusammenhang zwischen NT-proBNP und dem diastolischen Volumen (Scheibchensummations-Methode) konnte dagegen nur eine mäßige Korrelation ($r = 0,306$) gefunden werden, allerdings wurden in der Studie nur leicht erkrankte Hunde mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz (ISACHC-Klasse Ia und Ib) untersucht, und die Korrelation zum reinen Durchmesser wurde nicht ausgewertet.

4.2.3.2.2 NT-proBNP und Wandstress-Index

Die aktuelle Studie zeigte, dass ein Index des diastolischen Wandstress eine signifikante aber mäßige Korrelation ($r = -0,4720$) zu NT-proBNP aufweist. Eine etwas engere Korrelation ($r = -0,57$) wurde in einer japanischen Arbeit zum PDA beim Hund⁸ gefunden. Mögliche Ursachen für die Differenz bei gleicher Grunderkrankung könnte das Gewicht der Patienten sein, da die angewendete Berechnung des Wandstress-Index eine signifikante Beeinflussung durch das Körpergewicht gezeigt hat⁴⁹ und diese Beeinflussung in der japanischen Studie nicht zum Tragen kam, da sie im Gegensatz zur aktuellen Studie ausschließlich kleine Hunde (1,2 bis 4,8 kg) untersuchte.

Eine höhere Korrelation wurde eigentlich erwartet, da der Wandstress einer der Hauptauslöser für eine verstärkte BNP-Synthese darstellt²⁴². Wobei beachtet werden muss, dass dieser Wandstress-Index eigentlich nicht den direkten Wandstress wiedergibt, sondern beschreibt, ob eine zu geringe, adäquate oder übermäßige Hypertrophie im Hinblick auf eine bestehende Volumen- oder auch Druckbelastung stattfindet⁸². Einzelne Hunde der japanischen Arbeitsgruppe und 6/23 der Hunde dieser Studie zeigten Werte unterhalb des Referenzwertes von 0,30-0,69 und lagen damit vermutlich außerhalb der physiologischen Regulation, die bei einer primären Volumenbelastung durch die exzentrische Hypertrophie zur Normalisierung des Messwertes führen sollte⁹². Ob hierfür die inzwischen beim Hund mit PDA mehrfach beschriebene systolische Funktionsstörung^{85,243} bei chronischer Volumenbelastung verantwortlich ist, müsste in einer multifaktoriellen Analyse mit größeren Patientenzahlen untersucht werden.

Einen weiteren Faktor bei der Auswertung der Wandstress-Indizes stellen die Veränderungen bei Tachykardien dar. Beim Vorliegen hoher Herzfrequenzen kommt es durch die Verkürzung der Diastole zu einer verminderten Ventrikelfüllung. Daraus resultiert ein geringerer Ventrikeldurchmesser bei gleichzeitig erhöhter Wanddicke. Dies kann zu falsch hohen Quotienten und Fehleinschätzung bei Patienten mit eigentlich weit fortgeschrittener Herzerkrankung führen.

4.2.3.2.3 NT-proBNP und Vorhofdimension

Eine signifikante Korrelation fand sich zwischen NT-proBNP und der Größe des linken Vorhofs im Verhältnis zur Aorta im B-Bild mit dem höchsten Korrelationskoeffizienten in dieser Arbeit mit einem Wert von 0,6505. In anderen Arbeiten, in denen das Verhältnis von linkem Vorhof zu Aorta mit NT-proBNP korreliert wurde, fanden sich ähnliche Korrelationskoeffizienten in Bereichen von 0,546 bis 0,7054^{177,178,230,232}. In zwei dieser Arbeiten wurde gleichzeitig die Korrelation von NT-proBNP zum linken diastolischen Ventrikeldurchmesser-Index

korreliert^{177,232}, vergleichbar zur eigenen Studie fanden sich hier höhere Werte in der Korrelation zwischen relativer Vorhofgröße (LA/Ao) und NT-proBNP als zwischen diastolischem Ventrikeldurchmesser-Index und NT-proBNP. Eine dieser Studien schloss ausschließlich Hunde mit Mitralklappeninsuffizienz²³² ein, die andere beinhaltete wenige Hunde mit Dilatativer Kardiomyopathie neben einer großen Anzahl an Hunden mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz¹⁷⁷, also dominierend Hunde, bei denen die Vorhofvergrößerung eine direkte Folge der Zunahme des Schweregrads der Erkrankung ist. Ein Hundemodell mit Tachykardie-induzierter Herzinsuffizienz beschreibt eine deutliche Zunahme der BNP-Synthese im frühen Stadium der Herzinsuffizienz zunächst im linken Vorhof, erst im kongestiven Herzversagen wurde die verstärkte Produktion im Ventrikel nachgewiesen¹⁴⁹. Bei Hunden mit PDA kommt es zunächst durch die Volumenbelastung des linken Herzens zu einer gleichmäßigen Erweiterung von linkem Ventrikel und linkem Vorhof, erst bei Entwicklung einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz nimmt die Größe des linken Vorhofs asymmetrisch zu. Es kann hier lediglich spekuliert werden, dass in diesem Stadium die NT-proBNP-Synthese zum größeren Anteil im Vorhof stattfindet und dadurch diese beiden Parameter eine engere Korrelation zeigen.

4.2.3.3 Korrelation von NT-proBNP und Herzkatheterdaten

NT-proBNP zeigte eine signifikante Korrelation zum Shuntquotienten (Qp/Qs) mit einem Koeffizienten von 0,5223. Beim Hund existieren keine vergleichbaren Daten, aber bei Kindern mit PDA konnte eine engere Korrelation zwischen BNP und Qp/Qs mit einem Koeffizienten von 0,89 nachgewiesen werden¹³¹. Im Unterschied zu Kindern besitzen Hunde in der Regel einen PDA mit relativ großer Engstelle²⁰⁴, und damit höherem Shuntquotienten, dadurch kommt es zu einer höheren Volumenbelastung und deutlich häufiger zu schweren Folgeerscheinungen, wie z.B. sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, Arrhythmien wie Vorhofflimmern und systolischer Dysfunktion. Diese Folgeerscheinungen können die Bildung von NT-proBNP unabhängig vom Shuntquotienten beeinflussen und damit die Korrelation

verfälschen. Ein weiterer Grund für die geringere Korrelation könnte die medikamentelle Vortherapie sein, so sind im Gegensatz zum Kind die meisten Hunde klinisch auffällig oder zeigen Zeichen einer Hyperzirkulation mit Lungenkongestion und werden deshalb medikamentell behandelt. Diese symptomatische Therapie mit Diuretika, ACE-Hemmern oder positiven Inotropika kann direkt oder indirekt die NT-proBNP Bildung unabhängig vom Shuntquotienten mindern. Die beiden genannten Erklärungsansätze erscheinen möglich, wenn man die vorliegende Studie mit der genannten Humanstudie in Bezug auf Shuntquotienten (Mittelwert 2,7 bzw. 1,6) und Vortherapierate mit Diuretika (64 % bzw. 28 %) vergleicht. Es ist also möglich, dass die im Vergleich zur Humanmedizin schlechtere Korrelation in der eigenen Studie in den zahlreichen Einflussfaktoren des Parameters begründet liegt. Zusätzlich handelt es sich bei dieser Messung generell um eine relativ unsensitive Methode, da Veränderungen im Shuntquotienten erst in einem Bereich ab 5 % erkannt werden¹²³.

4.3 Grenzen der Studienaussage

Die begrenzte Fallzahl der Studie mit 28 Patienten begründet sich durch einen plötzlichen Anstieg der Empfindlichkeit des Testkits („Hot-Test“) Mitte des Jahres 2008, was zum Ende der Studie führte. Seit 2010 wird der NT-proBNP-Test durch die Firma IDEXX (Cardiopet® proBNP) produziert, als Probenmaterial wird die Verwendung von EDTA-Plasma in einem Stabilisator-Röhrchen empfohlen. Ob die in dieser Studie vorgeschlagenen Cut-off-Werte zur Detektion eines Hundes mit PDA und alveolärer Lungenzeichnung, sowie die Referenzwerte für gesunde Hunde auch für den neuen Test gelten, ist zum aktuellen Zeitpunkt unklar. Gegebenenfalls muss ein Umrechnungsfaktor verwendet werden, um die Werte der aktuellen Studie mit Daten des neuen Tests zu vergleichen.

5 Zusammenfassung

Der PDA zählt zu den häufigsten kongenitalen Herzerkrankungen des Hundes. Während die Diagnosestellung durch das klassische Herzgeräusch einfach ist, kann die Schwere der Erkrankung klinisch nur schwer abgeschätzt werden. Insbesondere eine schwere Lungenstauung ist aber ein wichtiges Kriterium für die Dringlichkeit des Verschlusses. Eine Röntgenuntersuchung zur Detektion der Kongestion ist nicht überall verfügbar, und die Interpretation ist von Untersucher sowie Bildqualität abhängig. Kardiale Biomarker werden in den letzten Jahren auch in der Tiermedizin verstärkt eingesetzt, die bekanntesten sind Troponin I, ein Indikator des Herzmuskelzellschadens, sowie NT-proBNP, ein Funktionsmarker, dessen vermehrte Synthese durch eine verstärkte kardiale Belastung induziert wird. Ziel der aktuellen Studie war es daher, zu prüfen, ob NT-proBNP in der Lage ist, eine alveoläre Lungenzeichnung beim Hund mit PDA zu detektieren. Des Weiteren wurde die Korrelation von NT-proBNP zu verschiedenen Markern der kardialen Belastung untersucht.

In diese Studie gingen insgesamt 28 Hunde mit einem kontinuierlichen Herzgeräusch durch einen echokardiographisch bestätigten PDA ein. Patienten mit zusätzlichen Herzmissbildungen, oder einer akuten Therapieänderung vor Blutprobenentnahme wurden ausgeschlossen. Anhand einer alveolären Verschattung im Röntgenbild wurden die Patienten in zwei Gruppen mit bzw. ohne Kongestion (CHF bzw. N-CHF) eingeteilt. Es erfolgte neben der klinischen Untersuchung ein Herzultraschall und die Bestimmung der Serumkonzentrationen von NT-proBNP und Troponin I. Die Messung des Shuntquotienten erfolgte im Rahmen des interventionellen Verschlusses des PDA. Daten aus Anamnese (NYHA-Stadieneinteilung), klinischer Untersuchung (Herzfrequenz und Atemfrequenz), radiologische Herzgröße (VHS und VHS-Index), sowie die NT-proBNP und Troponin I-Werte wurden im Hinblick auf ihre Eignung zur Diagnostik der radiologischen Kongestion untersucht. Anschließend wurde die Korrelation von NT-proBNP zu verschiedenen Markern der kardialen

Belastung (radiologische Herzgröße, echokardiographischer Vorhof- und Ventrikelgröße bzw. Wandstress-Marker, Shuntquotient) überprüft.

Eine Untersuchung von 12 gesunden Hunden wurde zur Erstellung eines Kontrollwertes der NT-proBNP-Messung durchgeführt, diese wiesen einen medianen NT-proBNP-Wert von 240 pmol/l auf (Bereich 131 – 546 pmol/l).

13 der 28 Hunde (46 %) mit PDA zeigten im Röntgen eine alveoläre Lungenzeichnung und wurden damit in die Gruppe CHF (kongestive Herzinsuffizienz) eingeordnet. Es bestand kein signifikanter Unterschied im medianen NYHA-Stadium zwischen den Tieren mit und ohne radiologische Stauung, in beiden Gruppen zeigte die Mehrzahl der Tiere keine Symptomatik (NYHA 1). Die Herzfrequenz war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Atemfrequenz wies einen signifikanten Gruppenunterschied auf. Für die Diagnose der Kongestion ergab sich ein AUC-Wert von 0,79 bei einem Cut-off-Wert von > 40/min betrug die Sensitivität 57 % und die Spezifität 83 %. Allerdings konnte die Atemfrequenz aufgrund von Hecheln bei etwa 30 % der Tiere nicht ermittelt werden.

Die NT-proBNP-Konzentrationen waren signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Für den Parameter ergab sich ein AUC-Wert von 0,83 zur Diagnose der alveolären Kongestion; bei einem Cut-off-Wert von > 1332 pmol/l lag die Sensitivität bei 54 % und Spezifität bei 93 %. Ein Absenken des Cut-off-Wertes auf > 480 pmol/l führte zu einer 100%igen Sensitivität bei einer Reduktion der Spezifität auf 53 %. Die Serumkonzentrationen von Troponin I waren zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Eine Auswertung der radiologischen Herzgröße (VHS) erbrachte eine AUC von 0,87 im Hinblick auf die Diagnose einer Kongestion; der Cut-off-Wert > 12,3 wies eine Sensitivität von 69 % und eine Spezifität von 93 % auf. Bei Berücksichtigung rassespezifischer Unterschiede und der Berechnung des VHS-I ergab sich eine AUC von 0,95; ein Cut-off-Wert von > 1,19 konnte mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 93 % eine alveoläre Lungenzeichnung diagnostizieren.

Die NT-proBNP-Konzentration korrelierte signifikant mit der radiologischen Herzgröße, dem VHS und dem rassespezifischen VHS-I ($r = 0,5963$ bzw. $0,6065$). Bei den echokardiographischen Parametern zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation des Index des linken Ventrikeldurchmessers in Diastole und Systole ($r = 0,5529$ bzw. $0,5674$). Eine schwächere Korrelation konnte zwischen diastolischem und systolischem Wandstress-Index ($r = -0,4720$ bzw. $-0,4876$) nachgewiesen werden. Die engste Korrelation in der Echokardiographie fand sich zwischen NT-proBNP und dem linken Vorhofdurchmesser im Verhältnis zur Aorta (LA/Ao) ($r = 0,6505$). Der Shuntquotient Q_p/Q_s zeigte eine mäßige Korrelation mit NT-proBNP ($r = 0,5223$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Anamnese zur Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz beim PDA nicht geeignet ist. Die Einschätzung des Besitzers deckt sich selten mit der radiologischen Stauung. Eine erhöhte Atemfrequenz kann erste Hinweise auf eine bestehende Dekompensation geben, ist jedoch bei einigen Tieren aufgrund vermehrten Hechelns nicht zu evaluieren. Im Gegensatz zu Troponin I erscheint NT-proBNP zur Detektion einer Lungenkongestion beim PDA geeignet, allerdings besitzt nur ein sehr niedriger Cut-Off-Wert (> 480 pmol/l) eine ausreichende Sensitivität für einen Screening-Test. Die radiologische Herzgröße (VHS) hat ähnliche Genauigkeit wie die NT-proBNP Messung, allerdings wird diese durch die Berechnung eines rassespezifischen Referenzwertes (VHS-I) deutlich verbessert. Allerdings setzt ihre Auswertung die Möglichkeit der Röntgenuntersuchung voraus und ist somit mit höherem technischen Aufwand verknüpft als eine Blutprobenentnahme für NT-proBNP. Eine Korrelation zwischen NT-proBNP und Markern der kardialen Belastung war insgesamt als mäßig zu beurteilen, vermutlich, da die BNP-Synthese von vielen unterschiedlichen Faktoren beeinflusst wird.

Bei Hunden mit PDA ist NT-proBNP ein geeigneter Parameter, da er bei Werten im Referenzbereich eine alveoläre Kongestion sicher ausschließt.

6 Summary

Patent ductus arteriosus (PDA) is one of the most common congenital heart diseases in dogs. While clinical diagnosis of a PDA is facilitated by the presence of a typical continuous heart murmur, assessment of the severity of hemodynamic consequences remains difficult. Severe pulmonary congestion due to left-sided heart failure requires immediate medical stabilization and referral for causal therapy. Performance of chest radiographs is not always available, and their diagnostic utility depends on quality of radiographs and experience of the investigator. Cardiac biomarkers have gained in importance in veterinary medicine during the last decade; the ones most commonly used are troponin I, a leakage marker and NT-proBNP, a functional marker, whose synthesis is up-regulated by increased cardiac load.

The aim of this study was to investigate the ability of NT-proBNP to detect the presence of severe pulmonary congestion in dogs with PDA. Furthermore, correlation between NT-proBNP and different indicators of cardiac load was investigated.

28 dogs with PDA were involved in the present study. In all these patients presence of a PDA was characterized by a continuous heart murmur and confirmed with echocardiography. Patients were excluded if they displayed additional heart abnormalities or if their medical therapy was changed on short notice before blood withdrawal was accomplished. Presence of an alveolar lung pattern identified on chest radiographs divided the dogs into 2 groups of patients with or without congestion (CHF or N-CHF, respectively). Physical exam and echocardiography were performed, and serum levels of NT-proBNP and troponin I were determined. Qp/Qs ratio as an indicator of shunt severity was measured during cardiac catheterization for PDA closure. The following parameters were examined concerning their ability to detect pulmonary congestion: medical history (NYHA-classification), physical exam (heart rate and respiratory rate), radiographic heart size (VHS and VHS-I), as well as NT-proBNP and troponin I. Correlation between NT-proBNP and different markers of disease severity (radiographic heart size, echocardiographic size

of left atrium and ventricle as well as wall stress indicator and Qp/Qs ratio) was investigated.

12 healthy dogs served as a control group regarding NT-proBNP serum concentration and showed a median NT-proBNP concentration of 240 pmol/l (range 131 - 546 pmol/l).

Depending on the presence of pulmonary congestion identified on radiographs, 13 of the 28 patients (46 %) with PDA were classified into the group CHF (congestive heart failure). There was no significant difference of the median NYHA score between animals with and without signs of pulmonary congestion, with the majority of animals in both groups being asymptomatic (NYHA 1). Heart rate was not significantly different between the patients of both groups. Respiratory rate was significantly different between both groups. AUC was 0,79 to detect pulmonary congestion with a cut-off value $> 40/\text{min}$ reporting a sensitivity of 57 % and a specificity of 83 %. However, respiratory rate could not be evaluated in about 30 % of patients due to panting.

NT-proBNP concentration was significantly different between both patient groups. This parameter revealed an AUC of 0,83 for the diagnosis of pulmonary congestion; using a cut-off value of $> 1332 \text{ pmol/l}$ resulted in a sensitivity of 54 % and a specificity of 93 %. Decreasing the cut-off value to $> 480 \text{ pmol/l}$ lead to a sensitivity of 100 % with concurrent reduction of the specificity towards 53 %. Serum levels of troponin I were not significantly different between both groups.

Analysis of radiographic heart size (VHS) resulted in an AUC of 0,87 to identify pulmonary congestion; a cut-off value $> 12,3$ showed a sensitivity of 69 % and a specificity of 93 %. Taking into account breed-specific differences by calculation of VHS-I the AUC resulted in a value of 0,95; a cut-off value $> 1,19$ could be used to discover patients with pulmonary congestion with a sensitivity of 85 % and a specificity of 93 %.

NT-proBNP levels correlated significantly with radiographic heart size, VHS and breed-specific VHS-I ($r = 0,5963$ and $0,6065$, respectively). Regarding data obtained

by echocardiography, a significant correlation was found with the indexed diastolic and systolic diameter of the left ventricle ($r = 0,5529$ and $0,5674$, respectively). A weaker correlation was found between NT-proBNP and diastolic and systolic index of wall stress ($r = -0,4720$ and $-0,4876$, respectively). The strongest correlation in echocardiography was detected between NT-proBNP and left atrial diameter related to aortic diameter (LA/Ao) ($r = 0,6505$). The ratio Qp/Qs indicating shunt severity was moderately correlated with NT-proBNP ($r = 0,5223$).

In conclusion, the medical history is not very helpful in evaluating the severity of heart failure in dogs with PDA, because the owners' assessment seldomly matches with the presence or absence of radiological pulmonary congestion. An increased respiratory rate can indicate decompensation, however, respiratory rate may be difficult to obtain in panting animals. In contrast to troponin I, NT-proBNP is able to detect pulmonary congestion in patients with PDA, but only a very low cut-off value (> 480 pmol/l) provides a sufficient sensitivity to be useful as a screening test. Radiographic heart size (VHS) exhibits similar accuracy compared to NT-proBNP and VHS-I even shows a better correlation. However, interpretation of these values implies the availability to perform radiographs and is therefore more technically demanding than taking a blood sample for NT-proBNP determination. Overall, correlation between NT-proBNP and indicators of cardiac load was considered to be moderate, probably because synthesis of BNP is influenced by many different factors.

Nevertheless, NT-proBNP is a useful diagnostic test in dogs with PDA, as values within the reference range reliably rule out pulmonary congestion.

7 Literaturverzeichnis

1. Achen,S.E., Miller,M.W., Gordon,S.G., Saunders,A.B., Roland,R.M. and Drourr,L.T. (2008), "Transarterial ductal occlusion with the amplatzer vascular plug in 31 dogs", *J Vet Intern Med*, 22, 1348-152.
2. Ackerman,N., Burk,R., Hahn,A.W. and Hayes,H.M., Jr. (1978), "Patent ductus arteriosus in the dog: a retrospective study of radiographic, epidemiologic, and clinical findings", *Am J Vet Res*, 39, 1805-1810.
3. Adin,D.B., Oyama,M.A., Sleeper,M.M. and Milner,R.J. (2006), "Comparison of canine cardiac troponin I concentrations as determined by 3 analyzers", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1136-1142.
4. Adin,D.B., Taylor,A.W., Hill,R.C., Scott,K.C. and Martin,F.G. (2003), "Intermittent bolus injection versus continuous infusion of furosemide in normal adult greyhound dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 632-636.
5. Agnelli,G. and Becattini,C. (2010), "Acute Pulmonary Embolism", *New England Journal of Medicine*, 363, 266-274.
6. Alagarsamy,S., Chhabra,M., Gudavalli,M., Nadroo,A.M., Sutija,V.G. and Yugrakh,D. (2005), "Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants", *Journal of Perinatal Medicine*, 33, 161-164.
7. Alonso-Martinez,J.L., Urbieto-Echezarreta,M., Annicchero-Sanchez,F.J., Abinzano-Guillen,M.L. and Garcia-Sanchotena,J.L. (2009), "N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Predicts the Burden of Pulmonary Embolism", *American Journal of the Medical Sciences*, 337, 88-92.
8. Aramaki,Y., Chimura,S., Hori,Y. and Eguchi,T. (2011), "Therapeutic changes of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in 9 dogs with patent ductus arteriosus", *Journal of Veterinary Medical Science*, 73, 83-88.
9. Asano,K., Kadosawa,T., Okumura,M. and Fujinaga,T. (1999), "Peri-operative changes in echocardiographic measurements and plasma atrial and brain natriuretic peptide concentrations in 3 dogs with patent ductus arteriosus", *Journal of Veterinary Medical Science*, 61, 89-91.

-
10. Asano,K., Masuda,K., Okumura,M., Kadosawa,T. and Fujinaga,T. (1999), "Plasma atrial and brain natriuretic peptide levels in dogs with congestive heart failure", *Journal of Veterinary Medical Science*, 61, 523-529.
 11. Asano,K., Murakami,M., Endo,D., Kimura,T. and Fujinaga,T. (1999), "Complementary DNA cloning, tissue distribution, and synthesis of canine brain natriuretic peptide", *American Journal of Veterinary Research*, 60, 860-864.
 12. Atkinson,K.J., Fine,D.M., Thombs,L.A., Gorelick,J.J. and Durham,H.E. (2009), "Evaluation of Pimobendan and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide in the Treatment of Pulmonary Hypertension Secondary to Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1190-1196.
 13. Attridge,J.T., Kaufman,D.A. and Lim,D.S. (2009), "B-type natriuretic peptide concentrations to guide treatment of patent ductus arteriosus", *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 94, F178-F182.
 14. Atwell,R.B. (1977), "Patent ductus arteriosus in a dog-attempted medical closure", *Veterinary Record*, 101, 425-426.
 15. Bahrami,S., Pelinka,L., Khadem,A., Maitzen,S., Hawa,G., van Griensven,M. and Redl,H. (2010), "Circulating NT-proCNP predicts sepsis in multiple-traumatized patients without traumatic brain injury", *Critical Care Medicine*, 38, 161-166.
 16. Baumwart,R.D. and Meurs,K.M. (2005), "Assessment of plasma brain natriuretic peptide concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy", *American Journal of Veterinary Research*, 66, 2086-2089.
 17. Baumwart,R.D., Orvalho,J. and Meurs,K.M. (2007), "Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy", *American Journal of Veterinary Research*, 68, 524-528.
 18. Bavegems,V., Van Caelenberg,A., Duchateau,L., Sys,S.U., Van Bree,H. and De Rick,A. (2005), "Vertebral heart size ranges specific for whippets", *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46, 400-403.
 19. Berry,C.R.(1996), "Recognition of congenital heart disease in the adult dog and cat", in *Current Veterinary Therapie XII*, Kirk,R.W., (Ed.), 833-836.
 20. Bigio,A., Declue,A.E., Osterbur,K., and Sharp,C. (2010), "Serum NT Pro-CNP Concentration Differentiates Sepsis from SIRS in Dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 777(Abstract).

-
21. Blossom, J.E., Bright, J.M. and Griffiths, L.G. (2010), "Transvenous occlusion of patent ductus arteriosus in 56 consecutive dogs", *Journal of Veterinary Cardiology*, 12, 75-84.
 22. Boerrigter, G., Costello-Boerrigter, L.C. and Burnett Jr, J.C. (2009), "Natriuretic Peptides in Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure", *Heart Failure Clinics*, 5, 501-514.
 23. Bonagura, J.D. and Darke, P.G.G. (1994), "Congenital heart disease", in *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Ettinger, S.J. and Feldman, E.C., (Eds.), 892-943.
 24. Bonagura, J.D. and Herring, D.S. (1985), "Echocardiography: Congenital Heart Disease", *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 15, 1195-1208.
 25. Bonagura, J.D. and Lehmkuhl, L.M. (1999), "Congenital heart disease", in *Canine and feline cardiology*, Fox, P.R., Sisson, D., and Moise, N.S., (Eds.), 471-535.
 26. Borgarelli, M., Tarducci, A., Zanatta, R. and Haggstrom, J. (2007), "Decreased Systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 61-67.
 27. Boswood, A., Dukes-McEwan, J., Loureiro, J., James, R.A., Martin, M., Stafford-Johnson, M., Smith, P., Little, C. and Attree, S. (2008), "The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease", *Journal of Small Animal Practice*, 49, 26-32.
 28. Brady, C.A., Otto, C.M., Van Winkle, T.J. and King, L.G. (2000), "Severe sepsis in cats: 29 cases (1986-1998)", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217, 531-535.
 29. Braunwald, E. (2008), "Biomarkers in heart failure", *New England Journal of Medicine*, 358, 2148-2159.
 30. Brown, D.J., Rush, J.E., MacGregor, J., Ross, J.N., Brewer, B. and Rand, W.M. (2003), "M-mode echocardiographic ratio indices in normal dogs, cats, and horses: A novel quantitative method", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 653-662.
 31. Buchanan, J.W. (2001), "Patent Ductus Arteriosus, Morphology, Pathogenesis, Types and Treatment", *Journal of Veterinary Cardiology*, 3, 7-16.
 32. Buchanan, J.W. and Bücheler, J. (1995), "Vertebral Scale System to Measure Canine Heart Size in Radiographs", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206, 194-199.

-
33. Buchanan,J.W. and Patterson,D.F. (1965), "Selective angiography and angiocardiology in dogs with congenital cardiovascular disease", *J Am Vet.Rad.Soc.*, 6, 21-39.
34. Burgener,I.A., Kovacevic,A., Mauldin,G.N. and Lombard,C.W. (2006), "Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 277-283.
35. Bussadori,R., Tamborini,A., Locatelli,C., Palermo,V. and Brambilla,P.G. (2008), "Troponin I perioperative trend in dogs undergoing the correction of patent ductus arteriosus: preliminary investigations", *Veterinary Research Communications*, 32, 255-258.
36. Butler,P.J. (1967), "Effect of Progressive Hypoxia on Respiratory and Cardiovascular Systems of Chicken", *Journal of Physiology-London*, 191, 309-324.
37. Campbell,F.E., Thomas,W.P., Miller,S.J., Berger,D. and Kittleson,M.D. (2006), "Immediate and late outcomes of transarterial coil occlusion of patent ductus arteriosus in dogs", *J Vet Intern Med*, 20, 83-96.
38. Cantinotti,M., Clerico,A., Murzi,M., Vittorini,S. and Emdin,M. (2008), "Clinical relevance of measurement of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in pediatric cardiology", *Clinica Chimica Acta*, 390, 12-22.
39. Carréton,E., Corbera,J.A., Juste,M.C., Morchón,R., Simón,F. and Montoya-Alonso,J.A. (2011), "Dirofilaria immitis infection in dogs: Cardiopulmonary biomarker levels", *Veterinary Parasitology*, 176, 313-316.
40. Celly,C.S., Bhargava,A.K. and Singh,G.R. (1989), "A case of patent ductus arteriosus in an adult bitch", *Indian Veterinary.Journal.*, 66, 1065-1066.
41. Chen,S.H., Sen,S., Young,D., Wang,W., Moravec,C.S. and Wu,Q.Y. (2010), "Protease corin expression and activity in failing hearts", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 299, H1687-H1692.
42. Chetboul,V., Serres,F., Tissier,R., Lefebvre,H.P., Sampedrano,C.C., Gouni,V., Poujol,L., Hawa,G. and Pouchelon,J.L. (2009), "Association of Plasma N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Concentration with Mitral Regurgitation Severity and Outcome in Dogs with Asymptomatic Degenerative Mitral Valve Disease", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 984-994.
43. Chetboul,V., Tessier-Vetzel,D., Escriou,C., Tissier,R., Carlos,C., Boussouf,M., Pouchelon,J.L., Blot,S. and Derumeaux,G. (2004), "Diagnostic potential of natriuretic

peptides in the occult phase of golden retriever muscular dystrophy cardiomyopathy", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 845-850.

44. Choi,B.M., Lee,K.H., Eun,B.L., Yoo,K.H., Hong,Y.S., Son,C.S. and Lee,J.W. (2005), "Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants", *Pediatrics*, 115, E255-E261.

45. Chun,R., Kellihan,H.B., Henik,R.A. and Stepien,R.L. (2010), "Comparison of plasma cardiac troponin I concentrations among dogs with cardiac hemangiosarcoma, noncardiac hemangiosarcoma, other neoplasms, and pericardial effusion of nonhemangiosarcoma origin", *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237, 806-811.

46. Church,W.M., Sisson,D.D., Oyama,M.A. and Zachary,J.F. (2007), "Third degree atrioventricular block and sudden death secondary to acute myocarditis in a dog", *Journal of Veterinary Cardiology*, 9, 53-57.

47. Collins,S.A., Patteson,M.W., Connolly,D.J., Brodbelt,D.C., Torrance,A.G. and Harris,J.D. (2010), "Effects of sample handling on serum N-terminal proB-type natriuretic peptide concentration in normal dogs and dogs with heart disease", *Journal of Veterinary Cardiology*, 12, 41-48.

48. Connolly,D.J., Magalhaes,R.J.S., Syme,H.M., Boswood,A., Fuentes,V.L., Chu,L. and Metcalf,M. (2008), "Circulating natriuretic peptides in cats with heart disease", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 96-105.

49. Cornell,C.C., Kittleson,M.D., Della Torre,P., Haggstrom,J., Lombard,C.W., Pedersen,H.D., Vollmar,A. and Wey,A. (2004), "Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 311-321.

50. Corti,L.B., Merkley,D., Nelson,O.L. and Ware,W.A. (2000), "Retrospective evaluation of occlusion of patent ductus arteriosus with hemoclips in 20 dogs", *J Am Anim Hosp Assoc*, 36, 548-555.

51. Czernik,C., Lemmer,J., Metze,B., Koehne,P.S., Mueller,C. and Obladen,M. (2008), "B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants < 28 weeks", *Pediatric Research*, 64, 286-290.

52. Dal Bianco,J.P., Jaffe,A.S., Bell,M.R. and Oh,J.K. (2008), "Cardiac function and brain-type natriuretic peptide in first-time flash pulmonary edema", *Mayo Clinic Proceedings*, 83, 289-296.

-
53. Daniels,L.B. and Maisel,A.S. (2007), "Natriuretic peptides", *Journal of the American College of Cardiology*, 50, 2357-2368.
54. Darke,P.G.G. and Fuentes,V.L. (1991), "Estimation of congenital shunt ratio by Doppler", *Proceedings.of.the.9th.AVIM.-Forum.*, 9, 699-701.
55. Davis,M.E., Richards,A.M., Nicholls,G., Yandle,T.G., Frampton,C.M. and Troughton,R.W. (2006), "Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure", *Circulation*, 113, 977-985.
56. de Moraes,H.A. and Schwartz,D.S.(2005), "Pathophysiology of Heart Failure", in *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Ettinger,S.J. and Feldman,E.C., (Eds.), 914-940.
57. De Reeder,E.G., Gittenberger-de Groot,A.C., Van Munsteren,J.C., Poelmann,R.E., Patterson,D.F. and Keirse,M.J.N.C. (1989), "Distribution of Prostacyclin Synthase, 6-Keto-Prostaglandin-F1-Alpha, and 15-Hydroxy-Prostaglandin Dehydrogenase in the Normal and Persistent Ductus-Arteriosus of the Dog", *American Journal of Pathology*, 135, 881-887.
58. DeFrancesco,T.C., Atkins,C.E., Keene,B.W., Coats,J.R. and Hauck,M.L. (2002), "Prospective clinical evaluation of serum cardiac troponin T in dogs admitted to a veterinary teaching hospital", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 553-557.
59. DeFrancesco,T.C., Rush,J.E., Rozanski,E.A., Hansen,B.D., Keene,B.W., Moore,D.T. and Atkins,C.E. (2007), "Prospective clinical evaluation of an ELISA B-type natriuretic peptide assay in the diagnosis of congestive heart failure in dogs presenting with cough or dyspnea", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 243-250.
60. Detweiler,D.K. (1962), "Wesen und Häufigkeit von Herzkrankheiten bei Hunden", *Zbl.Vet.Anim.Pract.*, 9, 317-356.
61. Diana,A., Guglielmini,C., Pivetta,M., Sanacore,A., Di Tommaso,M., Lord,P.F. and Cipone,M. (2009), "Radiographic features of cardiogenic pulmonary edema in dogs with mitral regurgitation: 61 cases (1998-2007)", *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235, 1058-1063.
62. Dickinson,A.E., Rozanski,E.A. and Rush,J.E. (2007), "Reversible myocardial depression associated with sepsis in a dog", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1117-1120.

-
63. Diniz,P.P.V.P., de Moraes,H.S.A., Breitschwerdt,E.B. and Schwartz,D.S. (2008), "Serum cardiac troponin I concentration in dogs with ehrlichiosis", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 1136-1143.
64. Drouin,L.T., Gordon,S.G., Roland,R.M., Saunders,A.B., Achen,S.E., and Miller,M.W. (2008), "NT-pro-BNP concentration in preclinical (ISACHC 1A & 1B) chronic degenerative atrioventricular valve disease", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 759(Abstract).
65. Eerola,A., Jokinen,E., Boldt,T. and Pihkala,J. (2006), "The influence of percutaneous closure of patent ductus arteriosus on left ventricular size and function - A prospective study using two- and three-dimensional echocardiography and measurements of serum natriuretic peptides", *Journal of the American College of Cardiology*, 47, 1060-1066.
66. El Khuffash,A., Barry,D., Walsh,K., Davis,P.G. and Molloy,E.J. (2008), "Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage", *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 93, 1407-1412.
67. El Khuffash,A.F. and Molloy,E.J. (2008), "Influence of a patent ductus arteriosus on cardiac troponin T levels in preterm infants", *Journal of Pediatrics*, 153, 350-353.
68. El-Khuffash,A. and Molloy,E. (2009), "The Use of N-Terminal-Pro-BNP in Preterm Infants", *International Journal of Pediatrics*, vol. 2009, Article ID 175216, 7 pages.
69. Eyster,G.E., Eyster,J.T., Cords,G.B. and Johnston,J. (1976), "Patent Ductus Arteriosus in the Dog: Characteristics of Occurrence and Results of Surgery in One Hundred Consecutive Cases", *J Am Vet Med Assoc*, 168, 435-438.
70. Eyster,G.E., Gaber,C.E., and Probst,M.(1993), "Cardiac disorders", in *Textbook of Small Animal Surgery*, Slatter,D., (Ed.), 842-855.
71. Faggiano,P., Valle,R., Aspromonte,N., D'Aloia,A., Di Tano,G., Barro,S., Giovinazzo,P., Milani,L., Lorusso,R. and Dei Cas,L. (2010), "How often we need to measure brain natriuretic peptide (BNP) blood levels in patients admitted to the hospital for acute severe heart failure? Role of serial measurements to improve short-term prognostic stratification", *International Journal of Cardiology*, 140, 88-94.
72. Farace,G., Beardow,A., Carpenter,C., Yeung,K., Zieba,M., Ettinger,S.J., and Forney,S.D. (2008), "Effect of shipping temperature on canine N-terminal

prohormone atrial natriuretic peptide & N-terminal prohormone brain natriuretic peptide", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 756(Abstract).

73. Farace,G., Beardow,A., Carpenter,C., Yeung,K., Zieba,M., Ettinger,S.J., and Forney,S.D. (2008), "Troponin concentrations in patients with masses or tumors", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 62(Abstract).

74. Farace,G., Beardow,A., Forney,S., Yee,K., Allen,J., and Ettinger,S.J. (2010), "Canine N-Terminal Prohormone Brain Natriuretic Peptide Concentration in Dogs Less Than One Year Old", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 743(Abstract).

75. Farace,G., Ettinger,S.J., Forney,S., Beardow,A., Carrier,A., and Yeung,K. (2009), "Correlation of N-terminal prohormone natriuretic peptide with left ventricular outflow tract in dogs with sub aortic stenosis", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 685-686.(Abstract).

76. Farace,G., Ettinger,S.J., Forney,S., Beardow,A., Carrier,A., and Yeung,K. (2010), "Pulmonary hypertension and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide in dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 687(Abstract).

77. Farombi-Oghuvbu,I., Matthews,T., Mayne,P.D., Guerin,H. and Corcoran,J.D. (2008), "N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus", *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 93, F257-F260.

78. Feldman,E.C. and Parent,J. (1979), "Patent ductus arteriosus in 2 adult dogs", *Mod.Vet.Pract.*, 60, 23-27.

79. Fine,D.M., Declue,A.E. and Reinero,C.R. (2008), "Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease", *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232, 1674-1679.

80. Fonfara,S., Loureiro,J., Swift,S., James,R., Cripps,P. and Dukes-McEwan,J. (2010), "Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs", *Veterinary Journal*, 184, 334-339.

81. French,A., Martin,M., Van Israel,N., Tometzki,A. and Wilson,N. (2001), "Gianturco coil implantation for the treatment of patent ductus arteriosus in 37 dogs and one cat", *Proc 11th ESVIM Congress 05-08.09.2001, Dublin, Ireland*, 134-135.

82. Gaasch,W.H. (1979), "Left-Ventricular Radius to Wall Thickness Ratio", *American Journal of Cardiology*, 43, 1189-1194.

-
83. Gittenberger,d.G., Strengers,J.L., Mentink,M., Poelmann,R.E. and Patterson,D.F. (1985), "Histologic studies on normal and persistent ductus arteriosus in the dog", *J Am Coll.Cardiol.*, 6, 394-404.
84. Glaus,T.M., Martin,M., Boller,M., Stafford,J.M., Kutter,A., Fluckiger,M. and Tofeig,M. (2003), "Catheter closure of patent ductus arteriosus in dogs: variation in ductal size requires different techniques", *J Vet Cardiol*, 5, 7-12.
85. Goodwin,J.K. and Lombard,C.W. (1992), "Patent Ductus Arteriosus in Adult Dogs: Clinical Features of 14 Cases", *JAAHA.*, 28, 349-354.
86. Gordon,S.G., Saunders,A.B., Achen,S.E., Roland,R.M., Drourr,L.T., Hariu,C. and Miller,M.W. (2010), "Transarterial ductal occlusion using the Amplatz® Canine Duct Occluder in 40 dogs", *Journal of Veterinary Cardiology*, 12, 85-92.
87. Goutal,C.M., Keir,I., Kenney,S., Rush,J.E. and Freeman,L.M. (2010), "Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007-2008)", *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20, 330-337.
88. Grabitz,R.G. (1998), "Der interventionelle Verschluß des persistierenden Ductus Arteriosus", *Habilitationsschrift RWTH, Aachen.*
89. Greco,A., Meomartino,L., Raiano,V., Fatone,G. and Brunetti,A. (2008), "Effect of left vs. right recumbency on the vertebral heart score in normal dogs", *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 49, 454-455.
90. Green,H., Shipley,E., Fiakpui,N., Silverman,S., Hogan,D., and Sederquist,K. (2010), "Changes in plasma NT-ProBrain natriuretic peptide concentration in dogs treated for congenital heart disease", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 1559-1560.(Abstract)
91. Gross,R.E. and Hubbard,J.P. (1939), "Surgical ligation of a patent ductus arteriosus", *J.Am.Med.Assoc.*, 112, 729-731.
92. Grossman,W., Jones,D. and Mclaurin,L.P. (1975), "Wall Stress and Patterns of Hypertrophy in Human Left-Ventricle", *Journal of Clinical Investigation*, 56, 56-64.
93. Grundy,S.A. (2006), "Clinically relevant physiology of the neonate", *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 36, 443-459.
94. Guglielmini,C., Civitella,C., Diana,A., Di Tommaso,M., Cipone,M. and Luciani,A. (2010), "Serum Cardiac Troponin I Concentration in Dogs with Precapillary and Postcapillary Pulmonary Hypertension", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 145-152.

-
95. Guglielmini,C., Diana,A., Pietra,M., Di Tommaso,M. and Cipone,M. (2009), "Use of the Vertebral Heart Score in Coughing Dogs with Chronic Degenerative Mitral Valve Disease", *Journal of Veterinary Medical Science*, 71, 9-13.
96. Guyton,A.C. and Hall,J.E.(2006), "Contraction of Skeletal Muscle", in *Textbook of Medical Physiology*, Guyton,A.C. and Hall,J.E., (Eds.), 72-84.
97. Häggström,J., Boswood,A., O'Grady,M., Jons,O., Smith,S., Swift,S., Borgarelli,M., Gavaghan,B., Kresken,J.G., Patteson,M., Ablad,B., Bussadori,C.M., Glaus,T., Kovacevic,A., Rapp,M., Santilli,R.A., Tidholm,A., Eriksson,A., Belanger,M.C., Deinert,M., Little,C.J.L., Kvart,C., French,A., Ronn-Landbo,M., Wess,G., Eggertsdottir,A.V., O'Sullivan,M.L., Schneider,M., Lombard,C.W., Dukes-McEwan,J., Willis,R., Louvet,A. and DiFruscia,R. (2008), "Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: The QUEST study", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 1124-1135.
98. Häggström,J., Hansson,K., Kvart,C., Pedersen,H.D., Vuolteenaho,O. and Olsson,K. (2000), "Relationship between different natriuretic peptides and severity of naturally acquired mitral regurgitation in dogs with chronic myxomatous valve disease", *Journal of Veterinary Cardiology*, 2, 7-16.
99. Häggström,J., Kvart,C., and Pedersen,H.D.(2005), "Acquired Valvular Heart Disease", in *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Ettinger,S.J. and Feldman,E.C., Eds.).
100. Hagman,R., Lagerstedt,A.S., Fransson,B.A., Bergstrom,A. and Haggstrom,J. (2007), "Cardiac troponin I levels in canine pyometra", *Acta Veterinaria Scandinavica*, 49,pages 1-8.
101. Hama,N., Itoh,H., Shirakami,G., Suga,S., Komatsu,Y., Yoshimasa,T., Tanaka,I., Mori,K. and Nakao,K. (1994), "Detection of C-Type Natriuretic Peptide in Human Circulation and Marked Increase of Plasma Cnp Level in Septic Shock Patients", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 198, 1177-1182.
102. Hamlin,R. (2001), "About the State of the Art Lecture of the last ESVIM-Meeting, Neuchatel 2000", *J. Vet. Cardiol.*, 3, 5.
103. Hansson,K., Häggström,J., Kvart,C. and Lord,P. (2002), "Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement", *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43, 568-575.

-
104. Hansson,K., Häggstrom,J., Kvart,C. and Lord,P. (2005), "Interobserver variability of vertebral heart size measurements in dogs with normal and enlarged hearts", *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46, 122-130.
105. Hansson,K., Häggstrom,J., Kvart,C. and Lord,P. (2009), "Reader performance in radiographic diagnosis of signs of mitral regurgitation in cavalier King Charles spaniels", *Journal of Small Animal Practice*, 50, 44-53.
106. Hauptman,J.G., Walshaw,R. and Olivier,N.B. (1997), "Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs", *Veterinary Surgery*, 26, 393-397.
107. Helmcke,F., Nanda,N.C., Hsiung,M.C., Soto,B., Adey,C.K., Goyal,R.G. and Gatewood,R.P. (1987), "Color Doppler Assessment of Mitral Regurgitation with Orthogonal Planes", *Circulation*, 75, 175-183.
108. Holmstrom,H., Hall,C. and Thaulow,E. (2001), "Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants", *Acta Paediatrica*, 90, 184-191.
109. Höpfner,R., Lombard,C., Jenni,S., and Glaus,T. (2010), "Longterm outcome of dogs with pulmonic stenosis with and without balloon valvuloplasty", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 1565-1566.(Abstract).
110. Hoppe,U.C., Böhm,M., Dietz,R., Hanrath,P., Kroemer,H.K., Osterspey,A., Schmalz,A.A. and Erdmann,E. (2005), "Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz", *Zeitschrift für Kardiologie*, 94, 488-509.
111. Hori,Y., Sano,N., Kanai,K., Hoshi,F., Itoh,N. and Higuchi,S.I. (2010), "Acute cardiac volume load-related changes in plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in healthy dogs", *Veterinary Journal*, 185, 317-321.
112. Hori,Y., Tsubaki,M., Katou,A., Ono,Y., Yonezawa,T., Li,X. and Higuchi,S.I. (2008), "Evaluation of NT-Pro BNP and CT-ANP as markers of concentric hypertrophy in dogs with a model of compensated aortic stenosis", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 1118-1123.
113. Hsu,J.H., Yang,S.N., Chen,H.L., Tseng,H.I., Dai,Z.K. and Wu,J.R. (2010), "B-Type Natriuretic Peptide Predicts Responses to Indomethacin in Premature Neonates with Patent Ductus Arteriosus", *Journal of Pediatrics*, 157, 79-84.
114. Hunt,G.B., Church,D.B., Malik,R. and Bellenger,C.R. (1990), "A retrospective analysis of congenital cardiac anomalies (1977-1989)", *Aus.Vet.Practit.*, 20, 70-75.

-
115. Hunt,G.B., Simpson,D.J., Beck,J.A., Goldsmid,S.E., Lawrence,D., Pearson,M.R. and Bellenger,C.R. (2001), "Intraoperative hemorrhage during patent ductus arteriosus ligation in dogs", *Vet Surg*, 30, 58-63.
116. Hunt,S.A., Abraham,W.T., Chin,M.H., Feldman,A.M., Francis,G.S., Ganiats,T.G., Konstam,M.A., Mancini,D.M., Michl,K., Oates,J.A., Rahko,P.S., Silver,M.A., Stevenson,L.W., Yancy,C.W., Jessup,M. and Casey,D.E. (2009), "2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines", *Circulation*, 119, E391-E479.
117. ISACHC(1999), "Recommendations for Diagnosis of Heart Disease and Treatment of Heart Failure in Small Animals", in *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, Fox,P.R., Sisson,D.D., and Moise,N.S., (Eds.), 883-901.
118. Iyengar,S., Feldman,D.S., Trupp,R. and Abraham,W.T. (2004), "Nesiritide for the treatment of congestive heart failure", *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5, 901-907.
119. Januzzi,J.L., Camargo,C.A., Anwaruddin,S., Baggish,A.L., Chen,A.A., Krauser,D.G., Tung,R., Cameron,R., Nagurney,J.T., Chae,C.U., Lloyd-Jones,D.M., Brown,D.F., Foran-Melanson,S., Sluss,P.M., Lee-Lewandrowski,E.L. and Lewandrowski,K.B. (2005), "The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study", *American Journal of Cardiology*, 95, 948-954.
120. Kellihan,H.B., MacKie,B.A., and Stepien,R.L. (2009), "NT-proBNP Elevation in Dogs with Non-Cardiac Related Pulmonary Hypertension", *ACVIM 2009* (Abstract)
121. Kellihan,H.B., Oyama,M.A., Reynolds,C.A. and Stepien,R.L. (2009), "Weekly variability of plasma and serum NT-proBNP measurements in normal dogs", *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 93-97.
122. Kent,M., Reiss,C. and Blas-Machado,U. (2010), "Elevated Cardiac Troponin I in a Dog With an Intracranial Meningioma and Evidence of Myocardial Necrosis", *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46, 48-55.
123. Kienle,R.D.(1998), "Cardiac Catheterization", in *Small Animal Cardiovascular Medicine*, Kittleson,M.D. and Kienle,R.D., (Eds.), 118-132.
124. Kienle,R.D.(1998), "Echocardiography", in *Small Animal Cardiovascular Medicine*, Kittleson,M.D. and Kienle,R.D., (Eds.), 95-117.

-
125. Kienle,R.D. and Kittleson,M.D.(1998), "Cardiac Embryology and Anatomy", in *Small Animal Cardiovascular Medicine*, Kittleson,M.D. and Kienle,R.D., (Eds.), 1-10.
126. Kittleson,M.D.(1998), "Patent Ductus Arteriosus", in *Small Animal Cardiovascular Medicine*, Kittleson,M.D. and Kienle,R.D., (Eds.), 218-230.
127. Knight,D.B. (2001), "The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials", *Seminars in Neonatology*, 6, 63-73.
128. Koch,A., Voigt,S., Sanson,E., Duckers,H., Horn,A., Zimmermann,H.W., Trautwein,C. and Tacke,F. (2011), "Prognostic value of circulating amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide in critically ill patients", *Critical Care*, 15,p. 1-10.
129. Kraetschmer,S., Ludwig,K., Meneses,F., Nolte,I. and Simon,D. (2008), "Vertebral heart scale in the beagle dog", *Journal of Small Animal Practice*, 49, 240-243.
130. Kroll,M.H., Twomey,P.J. and Srisawasdi,P. (2007), "Using the single-compartment ratio model to calculate half-life, NT-proBNP as an example", *Clinica Chimica Acta*, 380, 197-202.
131. Kunii,Y., Kamada,M., Ohtsuki,S., Araki,T., Kataoka,K., Kageyama,M., Nakagawa,N. and Seino,Y. (2003), "Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease", *Acta Medica Okayama*, 57, 191-197.
132. Kvarf,C., Haggstrom,J., Pedersen,H.D., Hansson,K., Eriksson,A., Jarvinen,A.K., Tidholm,A., Bsenko,K., Ahlgren,E., Ilves,M., Ablad,B., Falk,T., Bjerkas,E., Gundler,S., Lord,P., Wegeland,G., Adolfsson,E. and Corfitzen,J. (2002), "Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 80-88.
133. Lalor,S.M., Connolly,D.J., Elliott,J.M.A. and Syme,H.J. (2009), "Plasma concentrations of natriuretic peptides in normal cats and normotensive and hypertensive cats with chronic kidney disease", *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S71-S79.
134. Lalor,S.M., Elliott,J., and Syme,H.J. (2010), "Do Cats with Hypertension But No Ocular Lesions Have Increases in Plasma NT-proBNP Concentration?", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 679(Abstract)

-
135. Lamb,C.R., Wikeley,H., Boswood,A. and Pfeiffer,D.U. (2001), "Use of breed-specific ranges for the vertebral heart scale as an aid to the radiographic diagnosis of cardiac disease in dogs", *Veterinary Record*, 148, 707-711.
136. Latini,R., Masson,S., Anand,I.S., Missov,E., Carlson,M., Vago,T., Angelici,L., Barlera,S., Parrinello,G., Maggioni,A.P., Tognoni,G. and Cohn,J.N. (2007), "Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure", *Circulation*, 116, 1242-1249.
137. Lee,J.A., Herndon,W.E. and Rishniw,M. (2011), "The effect of noncardiac disease on plasma brain natriuretic peptide concentration in dogs", *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 21, 5-12.
138. Levy,M.M., Fink,M.P., Marshall,J.C., Abraham,E., Angus,D., Cook,D., Cohen,J., Opal,S.M., Vincent,J.L. and Ramsay,G. (2003), "2001 Sccm/Esicm/Accp/Ats/Sis International Sepsis Definitions Conference", *Critical Care Medicine*, 31, 1250-1256.
139. Leya,F.S., Arab,D., Joyal,D., Shioura,K.M., Lewis,B.E., Steen,L.H. and Cho,L. (2005), "The efficacy of brain natriuretic peptide levels in difirentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy", *Journal of the American College of Cardiology*, 45, 1900-1902.
140. Liang,F.Q., O'Rear,J., Schellenberger,U., Tai,L., Lasecki,M., Schreiner,G.F., Apple,F.S., Maisel,A.S., Pollitt,N.S. and Protter,A.A. (2007), "Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide", *Journal of the American College of Cardiology*, 49, 1071-1078.
141. Linde,A., Summerfield,N.J., Sleeper,M.M., Wright,F.B., Clifford,C.A., Melgarejo,T. and Knight,D.H. (2006), "Pilot study on cardiac troponin I levels in dogs with pericardial effusion", *Journal of Veterinary Cardiology*, 8, 19-23.
142. Linklater,A.K.J., Lichtenberger,M.K., Thamm,D.H., Tilley,L. and Kirby,R. (2007), "Serum concentrations of cardiac troponin I and cardiac troponin T in dogs with class IV congestive heart failure due to mitral valve disease", *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17, 243-249.
143. Ljungvall,I., Hoglund,K., Tidholm,A., Olsen,L.H., Borgarelli,M., Venge,P. and Haggstrom,J. (2010), "Cardiac Troponin I Is Associated with Severity of Myxomatous Mitral Valve Disease, Age, and C-Reactive Protein in Dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 153-159.

-
144. Lloyd,T.R., Fedderly,R., Mendelsohn,A.M., Sandhu,S.K. and Beekman,R.H. (1993), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with Gianturco coils.", *Circulation.*, 88, 1412-1420.
145. Lobetti,R., Dvir,E. and Pearson,J.C. (2002), "Cardiac troponins in canine babesiosis", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 63-68.
146. Logeart,D., Saudubray,C., Beyne,P., Thabut,G., Ennezat,P.V., Chavelas,C., Zanker,C., Bouvier,E. and Solal,A.C. (2002), "Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea", *Journal of the American College of Cardiology*, 40, 1794-1800.
147. Logeart,D., Thabut,G., Jourdain,P., Chavelas,C., Beyne,P., Beauvais,F., Bouvier,E. and Solal,A.C. (2004), "PredischARGE B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure", *Journal of the American College of Cardiology*, 43, 635-641.
148. Lord,P., Hansson,K., Kvart,C. and Haggstrom,J. (2010), "Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation", *Journal of Small Animal Practice*, 51, 210-218.
149. Luchner,A., Stevens,T.L., Borgeson,D.D., Redfield,M., Wei,C.M., Porter,J.G. and Burnett,J.C. (1998), "Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 43, H1684-H1689.
150. Lum,G., Solarz,D.E. and Farney,L. (2006), "False positive cardiac troponin results in patients without acute myocardial infarction", *Labmedicine*, 37, 546-550.
151. MacDonald,K.A., Kittleson,M.D., Munro,C. and Kass,P. (2003), "Brain natriuretic peptide concentration in dogs with heart disease and congestive heart failure", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 172-177.
152. Maeder,M., Ammann,P., Kiowski,W. and Rickli,H. (2005), "B-type natriuretic peptide in patients with sepsis and preserved left ventricular ejection fraction", *European Journal of Heart Failure*, 7, 1164-1167.
153. Maeder,M., Fehr,T., Rickli,H. and Ammann,P. (2006), "Sepsis-associated myocardial dysfunction - Diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides", *Chest*, 129, 1349-1366.
154. Mair,J. (2008), "Biochemistry of B-type natriuretic peptide - where are we now?", *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46, 1507-1514.

-
155. Maisel,A.S., Krishnaswamy,P., Nowak,R.M., McCord,J., Hollander,J.E., Duc,P., Omland,T., Storrow,A.B., Abraham,W.T., Wu,A.H.B., Clopton,P., Steg,P.G., Westheim,A., Knudsen,C.W., Perez,A., Kazanegra,R., Herrmann,H.C. and McCullough,P.A. (2002), "Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure", *New England Journal of Medicine*, 347, 161-167.
156. Mannarino,S., Garofoli,F., Mongini,E., Cerbo,R.M., Codazzi,A.C., Tzialla,C., Mazzucchelli,I., Perotti,G., Tinelli,C., De Silvestri,A., Manzoni,P. and Stronati,M. (2010), "BNP concentrations and cardiovascular adaptation in preterm and fullterm newborn infants", *Early Human Development*, 86, 295-298.
157. Marino,P.L.(2005), "Zentraler Venendruck und Wedge-Druck", in *Das ICU Buch*, Marino,P.L. and Taeger,K.,(Eds.), 118-124.
158. Mastroilli,C., Dondi,F., Agnoll,C., Turba,M.E., Vezzali,E. and Gentilini,F. (2007), "Clinicopathologic features and outcome predictors of *Leptospira interrogans* Australis serogroup infection in dogs: A retrospective study of 20 cases (2001-2004)", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 3-10.
159. McMichael,M. and Moore,R.M. (2004), "Ischemia-reperfusion injury pathophysiology, part I", *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 14, 231-241.
160. McNamara,P.J. and Sehgal,A. (2007), "Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging", *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 92, 424-427.
161. Mellor,P.J., Mellanby,R.J., Baines,E.A., Villiers,E.J., Archer,J. and Herrtage,M.E. (2006), "High serum troponin I concentration as a marker of severe myocardial damage in a case of suspected exertional heatstroke in a dog", *Journal of Veterinary Cardiology*, 8, 55-62.
162. Miller,M.W. and Bonagura,J.D.(1989), "Congenital Heart Disease", in *Current Veterinary Therapy X*, Kirk,R.W., (Ed.), 224-231.
163. Miller,M.W., Meurs,K.M., Gordon,S.G., and Spangler,E.A. (1999), "Transarterial ductal occlusion using Gianturco vascular occlusion coils: 43 cases", *Proc 17th Ann Vet Forum ACVIM*, 1999, Chicago 713(Abstract)
164. Moesgaard,S.G., Falk,T., Teerlink,T., Gudmundsdóttir,H.H., Sigurdardóttir,S., Rasmussen,C.E. and Olsen,L.H. (2010), "Brain-natriuretic peptide and cyclic guanosine monophosphate as biomarkers of myxomatous mitral valve disease in dogs", *Veterinary Journal*(2010) p.1-4.

-
165. Moonarmart,W., Boswood,A., Fuentes,V.L., Brodbelt,D., Souttar,K. and Elliott,J. (2010), "N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease", *Journal of Small Animal Practice*, 51, 84-96.
166. Morris,N., Oyama,M.A., O'Sullivan,M.L., Singletary,G.E., and Gordon,S.G. (2009), "Utility of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy in doberman pinschers", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 686(Abstract)
167. Morrow,D.A. and de Lemos,J.A. (2007), "Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers", *Circulation*, 115, 949-952.
168. Myer,C.W. and Bonagura,J.D. (1982), "Survey radiography of the heart", *Vet.Clin.North Am Small.Anim.Pract.*, 12, 213-237.
169. Nakayama,H., Nakayama,T. and Hamlin,R.L. (2001), "Correlation of cardiac enlargement as assessed by vertebral heart size and echocardiographic and electrocardiographic findings in dogs with evolving cardiomegaly due to rapid ventricular pacing", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15, 217-221.
170. Nelson,O.L. and Thompson,P.A. (2006), "Cardiovascular dysfunction in dogs associated with critical illnesses", *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42, 344-349.
171. Nguyenba,T.P. and Tobias,A.H. (2008), "Minimally invasive per-catheter patent ductus arteriosus occlusion in dogs using a prototype duct occluder", *J Vet Intern Med*, 22, 129-134.
172. Niederkofler,E.E., Kiernan,U.A., O'Rear,J., Menon,S., Saghir,S., Protter,A.A., Nelson,R.W. and Schellenberger,U. (2008), "Detection of Endogenous B-Type Natriuretic Peptide at Very Low Concentrations in Patients With Heart Failure", *Circulation-Heart Failure*, 1, 258-264.
173. O'Brien,P.J., Smith,D.E.C., Knechtel,T.J., Marchak,M.A., Pruiomboom-Brees,I., Brees,D.J., Spratt,D.P., Archer,F.J., Butler,P., Potter,A.N., Provost,J.P., Richard,J., Snyder,P.A. and Reagan,W.J. (2006), "Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals", *Laboratory Animals*, 40, 153-171.
174. Oliveira,P., Domenech,O., Silva,J., Laynez,E., and Bussadori,C. (2009), "Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus with Amplatz®Canine Duct Occluder in 46 Dogs: Outcome and Prognostic Survival Factors", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 1329(Abstract).

-
175. Olivier,N.B. "Congenital heart disease in dogs", in *Canine.and.Feline.Cardiology-1988.-Fox., P.R.-Churchill.Livingstone.-New York.-* 357-389.
176. Omland,T. (2008), "Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure", *Critical Care Medicine*, 36, 17-27.
177. Oyama,M.A., Fox,P.R., Rush,J.E., Rozanski,E.A. and Lesser,M. (2008), "Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity", *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232, 1496-1503.
178. Oyama,M.A., Rush,J.E., Rozanski,E.A., Fox,P.R., Reynolds,C.A., Gordon,S.G., Bulmer,B.J., Lefbom,B.K., Brown,B.A., Lehmkuhl,L.B., Prosek,R., Lesser,M.B., Kraus,M.S., Bossbaly,M.J., Rapoport,G.S. and Boileau,J.S. (2009), "Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs", *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235, 1319-1325.
179. Oyama,M.A. and Sisson,D.D. (2004), "Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 831-839.
180. Oyama,M.A. and Sisson,D.D. (2006), "Predictive value of natriuretic peptide and cardiac Troponin-I testing in dogs with moderate to severe congenital subaortic stenosis", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 733(Abstract)
181. Oyama,M.A., Sisson,D.D. and Solter,P.F. (2007), "Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations", *American Journal of Veterinary Research*, 68, 42-47.
182. Oyama,M.A., Sisson,D.D., Thomas,W.P., and Bonagura,J.D.(2005), "Congenital Heart Disease", in *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Ettinger,S.J. and Feldman,E.C., (Eds.), 972-1021.
183. Oyama,M.A. and Solter,P.F. (2004), "Validation of an immunoassay for measurement of canine cardiac troponin-I", *Journal of Veterinary Cardiology*, 6, 17-24.
184. Patterson,D.F. (1968), "Epidemiologic and Genetic Studies of Congenital Heart Disease in the Dog", *Circ.Res.*, 23, 171-202.

-
185. Patterson,D.F., Pyle,R.L., Buchanan,J.W., Trautvetter,E. and Abt,D.A. (1971), "Hereditary PDA and its sequelae in the dog", *Circ.Res.*, 29, 1-13.
186. Pelander,L., Hagman,R. and Hoggstrom,J. (2008), "Concentrations of cardiac Troponin I before and after ovariohysterectomy in 46 female dogs with pyometra", *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50,pages 1-8.
187. Piantedosi,D., Cortese,L., Di Loria,A., Brignola,G., Prisco,M., Persechino,A. and Ciaramella,P. (2009), "Plasma atrial natriuretic peptide (proANP 31-67), B-type natriuretic peptide (Nt-proBNP) and endothelin-1 (ET-1) concentrations in dogs with chronic degenerative valvular disease (CDVD)", *Veterinary Research Communications*, 33, S197-S200.
188. Porciello,F., Rishniw,M., Herndon,W.E., Birettoni,F., Antognoni,M.T. and Simpson,K.W. (2008), "Cardiac troponin I is elevated in dogs and cats with azotaemia renal failure and in dogs with non-cardiac systemic disease", *Australian Veterinary Journal*, 86, 390-394.
189. Prosek,R., Sisson,D.D., Oyama,M.A. and Solter,P.F. (2007), "Distinguishing cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic factor, B-type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-I", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 238-242.
190. Puddy,V.F., Amirmansour,C., Williams,A.F. and Singer,D.R.J. (2002), "Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants", *Clinical Science*, 103, 75-77.
191. Raffan,E., Loureiro,J., Dukes-McEwan,J., Fonfara,S., James,R., Swift,S., Bexfield,N., Herrtage,M.E. and Archer,J. (2009), "The Cardiac Biomarker NT-proBNP Is Increased in Dogs with Azotemia", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1184-1189.
192. Rishniw,M., Barr,S.C., Simpson,K.W., Winand,N.J. and Wootton,J.A.M. (2004), "Cloning and sequencing of the canine and feline cardiac troponin I genes", *American Journal of Veterinary Research*, 65, 53-58.
193. Rishniw,M., Ohad,D., Porciello,F., and Ljungvall,I. (2010), "Sleeping respiratory rates in dogs and cats without observable cardiac disease", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 1563-1564.(Abstract)
194. Rudiger,A., Gasser,S., Fischler,M., Hornemann,T., von Eckardstein,A. and Maggiorini,M. (2006), "Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure", *Critical Care Medicine*, 34, 2140-2144.

-
195. Sahn,D.J., Demaria,A., Kisslo,J. and Weyman,A. (1978), "Recommendations Regarding Quantitation in M-Mode Echocardiography - Results of A Survey of Echocardiographic Measurements", *Circulation*, 58, 1072-1083.
196. Saunders,A.B., Achen,S.E., Gordon,S.G. and Miller,M.W. (2010), "Utility of Transesophageal Echocardiography for Transcatheter Occlusion of Patent Ductus Arteriosus in Dogs: Influence on the Decision-Making Process", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1407-1413.
197. Saunders,A.B., Gordon,S.G., Miller,M.W., Achen,S.E., Roland,R.M., Drourr,L.T., Hariu,C.D., and Oyama,M.A. (2009), "NT-proBNP concentrations in canine congenital heart disease", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 686(Abstract)
198. Saunders,A.B., Miller,M.W., Gordon,S.G. and Bahr,A. (2007), "Echocardiographic and angiographic comparison of ductal dimensions in dogs with patent ductus arteriosus", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 68-75.
199. Saunders,A.B., Smith,B.E., Fosgate,G.T., Suchodolski,J.S. and Steiner,J.M. (2009), "Cardiac troponin-I and C-reactive protein concentrations in dogs with severe pulmonic stenosis before and after balloon valvuloplasty", *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 9-16.
200. Schmidt,M.K., Reynolds,C.A., Estrada,A.H., Prošek,R., H.W.Maisenbacher,H.W., Sleeper,M.M. and Oyama,M.A. (2009), "Effect of azotemia on serum N-terminal proBNP concentration in dogs with normal cardiac function: A pilot study", *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 81-86.
201. Schneider,D.J. and Moore,J.W. (2006), "Patent ductus arteriosus", *Circulation*, 114, 1873-1882.
202. Schneider,M., Hildebrandt,N., Schweigl,T., Schneider,I., Hagel,K.H. and Neu,H. (2001), "Transvenous embolization of small patent ductus arteriosus with single detachable coils in dogs", *J Vet Intern Med*, 15, 222-228.
203. Schneider,M., Hildebrandt,N., Schweigl,T. and Wehner,M. (2007), "Transthoracic echocardiographic measurement of patent ductus arteriosus in dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 251-257.
204. Schneider,M., Schneider,I., Hildebrandt,N. and Wehner,M. (2003), "Percutaneous angiography of Patent Ductus Arteriosus in dogs: techniques, results and implications for intravascular occlusion", *J Vet Cardiol*, 5, 21-27.

205. Schober,K., Kirbach,B., Cornand,C. and Oechtering,G. (2002), "Diagnostische und differentialdiagnostische Wertigkeit zirkulierender kardialer Troponine bei Hund und Katze

Teil 2: Diagnostische Bedeutung", *Tierärztliche Praxis*, 30, 326-332.

206. Schober,K., Kirbach,B., Cornand,C. and Oechtering,G. (2002), "Diagnostische und differentialdiagnostische Wertigkeit zirkulierender kardialer Troponine bei Hund und Katze

Teil 1: Der Troponinkomplex - Struktur, Funktion, periphere Zirkulation und biochemischer Nachweis", *Tierärztliche Praxis*, 30, 290-294.

207. Schober,K.E.(2005), "Biochemical Markers of Cardiovascular Disease", in *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Ettinger,S.J. and Feldman,E.C., (Eds.), 940-948.

208. Schober,K.E., Cornand,C., Kirbach,B., Aupperle,H. and Oechtering,G. (2002), "Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221, 381-388.

209. Schober,K.E., Hart,T.M., Stern,J.A., Li,X., Samii,V.F., Zekas,L.J., Scansen,B.A. and Bonagura,J.D. (2010), "Detection of Congestive Heart Failure in Dogs by Doppler Echocardiography", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1358-1368.

210. Schober,K.E., Kirbach,B. and Oechtering,G. (1999), "Noninvasive assessment of myocardial cell injury in dogs with suspected cardiac contusion", *Journal of Veterinary Cardiology*, 1, 17-25.

211. Schultze,A.E., Konrad,R.J., Credille,K.M., Lu,Q.A. and Todd,J. (2008), "Ultrasensitive Cross-species Measurement of Cardiac Troponin-I Using the Erenna Immunoassay System", *Toxicologic Pathology*, 36, 777-782.

212. Segev,G., Ohad,D.G., Shipov,A., Kass,P.H. and Aroch,I. (2008), "Cardiac arrhythmias and serum cardiac troponins in *Vipera palaestinae* envenomation in dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 106-113.

213. Serra,M., Papakonstantinou,S., Adamcova,M. and O'Brien,P.J. (2010), "Veterinary and toxicological applications for the detection of cardiac injury using cardiac troponin", *Veterinary Journal*, 185, 50-57.

214. Serres,F., Pouchelon,J.-L., Poujol,L., Lefebvre,H.P., Trumel,C., Daste,T., Sampedrano,C.C., Gouni,V., Tissier,R., Hawa,G. and Chetboul,V. (2009), "Plasma

N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission", *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 103-121.

215. Shah,K.B., Kop,W.J., Christenson,R.H., Diercks,D.B., Kuo,D., Henderson,S., Hanson,K. and deFilippi,C.R. (2010), "Post-discharge changes in NT-proBNP and quality of life after acute dyspnea hospitalization as predictors of one-year outcomes", *Clinical Biochemistry*, 43, 1405-1410.

216. Sharkey,L.C., Berzina,I., Ferasin,L., Tobias,A.H., Lulich,J.P. and Hegstad-Davies,R.L. (2009), "Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in dogs with renal failure", *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234, 767-770.

217. Shaw,S.P., Rozanski,E.A. and Rush,J.E. (2004), "Cardiac troponins I and T in dogs with pericardial effusion", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 322-324.

218. Shih,A.C., Maisenbacher,H.W., Barreirinha,A., Adin,D.B., Schmidt,M.K., Prosek,R. and Estrada,A.H. (2009), "Effect of routine cardiovascular catheterization on cardiac troponin I concentration in dogs", *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S87-S92.

219. Silvestrini,P., Piviani,M., Alberola,J., Rodriguez-Cortes,A., Planellas,M., Roura,X., O'Brien,J.P., and Pastor,J. (2010), "Serum Cardiac Troponin I Concentration in Dogs with Leishmaniasis", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 119(Abstract)

220. Sisson,D. (2003), "Use of a self-expanding occluding stent for nonsurgical closure of patent ductus arteriosus in dogs", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223, 999-1005.

221. Skinner,J. (2001), "Diagnosis of patent ductus arteriosus", *Seminars in Neonatology*, 6, 49-61.

222. Slack,J.A., McGuirk,S.M., Erb,H.N., Lien,L., Coombs,D., Semrad,S.D., Riseberg,A., Marques,F., Darien,B., Fallon,L., Burns,P., Murakami,M.A., Apple,F.S. and Peek,S.F. (2005), "Biochemical markers of cardiac injury in normal, surviving septic, or nonsurviving septic neonatal foals", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 577-580.

223. Sleeper,M.M. and Buchanan,J.W. (2001), "Vertebral scale system to measure heart size in growing puppies", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219, 57-59.

-
224. Smetzer,D.L. and Breznock,E.M. (1972), "Auscultatory diagnosis of patent ductus arteriosus in the dog", *J Am Vet.Med.Assoc.*, 160, 80-84.
225. Smith,P.J. and Martin,M.W. (2007), "Transcatheter embolisation of patent ductus arteriosus using an Amplatzer vascular plug in six dogs", *J Small Anim Pract*, 48, 80-86.
226. Snyder,K., Saunders,A.B., Levine,J.M. and Clubb,F.J. (2010), "Arrhythmias and Elevated Troponin I in a Dog With Steroid-Responsive Meningitis-Arteritis", *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46, 61-65.
227. Spratt,D.P., Mellanby,R.J., Drury,N. and Archer,J. (2005), "Cardiac troponin I: evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog", *Journal of Small Animal Practice*, 46, 139-145.
228. Stickle,R.L. and Anderson,L.K. (1987), "Diagnosis of common congenital heart anomalies in the dog using survey and nonselective contrast radiography", *Vet.Radiol.*, 28, 6-12.
229. Suzuki,S., Ishikawa,T., Hamabe,L., Aytemiz,D., Huai-Che,H., Fukushima,R., Machida,N. and Tanaka,R. (2011), "The Effect of Furosemide on Left Atrial Pressure in Dogs with Mitral Valve Regurgitation", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 244-250.
230. Takemura,N., Toda,N., Miyagawa,Y., Asano,K., Tejima,K., Kanno,N., Arisawa,K., Kurita,T., Nunokawa,K., Hirakawa,A., Tanaka,S. and Hirose,H. (2009), "Evaluation of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) Concentrations in Dogs with Mitral Valve Insufficiency", *Journal of Veterinary Medical Science*, 71, 925-929.
231. Tanaka,R., Soda,A., Saida,Y., Sugihara,K., Takashima,K., Shibazaki,A. and Yamane,Y. (2007), "Evaluation of the efficacy and safety of coil occlusion for patent ductus arteriosus in dogs", *J Vet Med Sci*, 69, 857-859.
232. Tarnow,I., Olsen,L.H., Kvarf,C., Hoglund,K., Moesgaard,S.G., Kamstrup,T.S., Pedersen,H.D. and Haggstrom,J. (2009), "Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease", *Veterinary Journal*, 180, 195-201.
233. Taube,A. (1986), "Sensitivity, Specificity and Predictive Values - A Graphical Approach", *Statistics in Medicine*, 5, 585-591.
234. Teunissen,G.H. (1973), "[Surgical treatment of patent ductus arteriosus in dogs]", *Tijdschr.Diergeneeskd.*, 98, 770-776.

-
235. Thomas,C.J. and Woods,R.L. (2003), "Haemodynamic action of B-type natriuretic peptide substantially outlasts its plasma half-life in conscious dogs", *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 30, 369-375.
236. Thomas,W.P., Gaber,C.E., Jacobs,G.J., Kaplan,P.M., Lombard,C.W., Moise,N.S. and Moses,B.L. (1993), "Recommendations for Standards in Transthoracic 2-Dimensional Echocardiography in the Dog and Cat", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7, 247-252.
237. Tidholm,A. (1997), "Retrospective study of congenital heart defects in 151 dogs", *J Small Anim Pract*, 38, 94-98.
238. Tilley,L.P.(1992), "Analysis of Canine P-QRS-T Deflection", in *Essentials of Canine and Feline Electrocardiography*, Tilley,L.P., (Ed.), 59-99.
239. Trafny,D.J., Oyama,M.A., Wormser,C., Reynolds,C.A., Singletary,G.E. and Peddle,G.D. (2010), "Cardiac troponin-I concentrations in dogs with bradyarrhythmias before and after artificial pacing", *Journal of Veterinary Cardiology*, 12, 183-190.
240. Trevisanuto,D., Zaninotto,M., Lachin,M., Altinier,S., Plebani,M., Ferrarese,P. and Zanardo,V. (2000), "Effect of patent ductus arteriosus and indomethacin treatment on serum cardiac troponin T levels in preterm infants with respiratory distress syndrome", *European Journal of Pediatrics*, 159, 273-276.
241. Tsai,S.H., Lin,Y.Y., Chu,S.J., Hsu,C.W. and Cheng,S.M. (2010), "Interpretation and Use of Natriuretic Peptides in Non-Congestive Heart Failure Settings", *Yonsei Medical Journal*, 51, 151-163.
242. Turk,J.R. (2000), "Physiologic and pathophysiologic effects of natriuretic peptides and their implications in cardiopulmonary disease", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216, 1970-1976.
243. Van Israel,N., French,A.T., Dukes-McEwan,J. and Corcoran,B.M. (2002), "Review of left-to-right shunting patent ductus arteriosus and short term outcome in 98 dogs", *Journal of Small Animal Practice*, 43, 395-400.
244. Van Israel,N., French,A.T., Dukes-McEwan,J. and Welsh,E.M. (2003), "Patent Ductus Arteriosus in the older Dog", *Journal of Veterinary Cardiology*, 5, 13-21.
245. van Kimmenade,R.R.J. and Januzzi,J.L. (2009), "The evolution of the natriuretic peptides – Current applications in human and animal medicine", *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 9-21.

-
246. Velmahos,G.C., Karaiskakis,M., Salim,A., Toutouzas,K.G., Murray,J., Asensio,J. and Demetriades,D. (2003), "Normal electrocardiography and serum troponin I levels preclude the presence of clinically significant blunt cardiac injury", *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care*, 54, 45-50.
247. Vesely,D.L., Douglass,M.A., Dietz,J.R., Gower,W.R., McCormick,M.T., Rodriguezpaz,G. and Schocken,D.D. (1994), "3 Peptides from the Atrial-Natriuretic-Factor Prohormone Amino-Terminus Lower Blood-Pressure and Produce Diuresis, Natriuresis, And/Or Kaliuresis in Humans", *Circulation*, 90, 1129-1140.
248. Volk,S.W.(2009), "Gastric Dilatation-Volvulus and Bloat", in *Small Animal Critical Care Medicine*, Silverstein,D.C. and Hopper,K., (Eds.), 584-588.
249. Webb,G.D., Smallhorn,J.F., Therrien,J., and Redington,A.N.(2008), "Congenital Heart Disease", in *Braunwald's Heart Disease*, Libby,P., Bonow,R.O., Mann,D.L., and Zipes,D.P.,(Eds.), 1561-1624.
250. Weirich and W.E. (1978), "Late consequences of patent ductus arteriosus in the dog: a report of six cases", *JAAHA*, 14, 40-51.
251. Wells,S.M. and Sleeper,M. (2008), "Cardiac troponins", *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18, 235-245.
252. Wess,G., Butz,V., Killich,M., Schulze,A., and Hartmann,K. (2009), "Evaluation of NT-proBNP in the diagnosis of various stages of dilated cardiomyopathy in doberman pinschers", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 686(Abstract)
253. Wess,G., Simak,J., Mahling,M. and Hartmann,K. (2010), "Cardiac Troponin I in Doberman Pinschers with Cardiomyopathy", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 843-849.
254. Wess,G., Timper,N., and Hirschberger,J. (2007), "The utility of Nt-ProBNP to differentiate cardiac and respiratory causes of coughing or dyspnea in dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 608(Abstract)
255. Wingfield,W.E. and Boon,J.A. (1987), "Echocardiography for the diagnosis of congenital heart defects in the dog", *Vet.Clin.North Am Small.Anim.Pract.*, 17, 735-753.
256. Woolley,R., Smith,P., Munro,E., Smith,S., Swift,S., Devine,C., Corcoran,B. and French,A. (2007), "Effects of treatment type on vertebral heart size in dogs with myxomatous mitral valve disease", *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 5, 43-48.

-
257. Yap, L.B., Ashrafian, H., Mukerjee, D., Coghlan, J.G. and Timms, P.M. (2004), "The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension", *Clinical Biochemistry*, 37, 847-856.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Matthias Schneider für die Möglichkeit, eine Dissertation auf dem Gebiet der Kardiologie anfertigen zu dürfen, sowie für die damit verbundene Ausbildung und Betreuung nicht nur in der Kardiologie, sondern auch in der Notfall- und Intensivmedizin, und für die ständige Unterstützung, nicht nur bei fachlichen Problemen. Dankeschön!

Herrn Prof. Dr. Reto Neiger möchte ich für die freundliche Aufnahme in die Klinik für Kleintiere, Innere Medizin und freundschaftliche Unterstützung, insbesondere während der Zeit der Erstellung der Dissertation danken.

Vielen Dank an Dr. Jan-Gerd Kresken von der Tierklinik am Kaiserberg in Duisburg für die Hilfe bei der Untersuchung der gesunden Kontrollgruppe.

Ein großer Dank geht an alle Mitarbeiter der Klinik für Kleintiere für die Hilfe bei der Erstellung der Doktorarbeit genauso wie für die tolle Zusammenarbeit im Kliniksalldtag.

Vielen Dank an Nadja Sigrist für das Korrekturlesen des Summary, sowie für regelmäßiges Aufmuntern und Motivieren.

Ein Riesendankeschön an Estelle, nicht nur für unermüdliches Korrekturlesen sondern auch für Unterstützung in allen Lebenslagen!

Meinen Eltern und Geschwistern möchte ich für großen Rückhalt sowie ständigen Beistand danken, ohne Euch wäre das alles nicht möglich.

Last but not least, ein besonderer Dank geht an alle meine Freunde innerhalb und außerhalb der Klinik! Ich möchte mich für die permanente Unterstützung, Geduld und Rücksichtnahme insbesondere in den letzten Monaten bedanken; ich weiß, dass ich es ohne Euch nicht geschafft hätte.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5798-5



9 783835 957985